

8

AGOSTO  
2019

# RACCOMANDAZIONI SULL'UTILIZZO APPROPRIATO DELLA CONTRACCIZIONE ORMONALE

REALIZZATO DALLA FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE  
SU MANDATO SIGO, AGOI, AGUI

RACCOMANDAZIONI



**SIGO**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA





**SIGO**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

## DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Giovanni Scambia	
PAST PRESIDENT	Paolo Scollo	
VICE PRESIDENTE	Vito Trojano	
TESORIERE	Mario Massacesi	
CONSIGLIERI	Carmine Gigli	Roberto Jura
	Massimo Franchi	Anna Maria Paoletti
SEGRETARIO	Ettore Cicinelli	
PROBIVIRI	Giuseppe Canzone	Pantaleo Greco
	Alessandro Melani	Giovanna Maria Salerno
	Tullia Todros	

## DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Elsa Viora	
PAST PRESIDENT	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE (cooptato)	Ezio Bergamini	
VICE PRESIDENTE (cooptato)	Maria Giovanna Salerno	
SEGRETARIO NAZIONALE	Antonio Chiàntera	
VICE SEGRETARIO	Claudio Crescini	
TESORIERE	Carlo Maria Stigliano	
CONSIGLIERI	Luigi Alio	Gianfranco Jorizzo
	Maurizio Silvestri	
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Pasquale Pirillo	



## DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Nicola Colacurci	
PAST PRESIDENT	Massimo Moscarini †	
SEGRETARIO	Filippo Bellati	
TESORIERE	Mariavittoria Locci	
CONSIGLIERI	Salvatore Dessole	Giuliana Giunta
	Antonio Perino	Daniela Surico
PROBIVIRI	Domenico Arduini	Gaspere Carta
	Antonio Cianci	Giuseppe De Placido
	Nicola Rizzo	



## DIRETTIVO FONDAZIONE

PRESIDENTE	Antonio Ragusa	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
CONSIGLIERI	Cristofaro De Stefano	Fabio Parazzini
	Herbert Valensise	Emilio Stola
	Debora Balestreri	
SEGRETARI	Paola Veronese	Antonio Belpiede



## PREFAZIONE

---

La **Fondazione Confalonieri Ragonese**, sebbene costituita da relativamente poco tempo (il 28 maggio del 1997) vanta al suo attivo la stesura di numerose Linee Guida, Raccomandazioni e Protocolli, dapprima redatti in piena autonomia e, successivamente, sotto l'egida delle tre principali e più rappresentative società scientifiche della Ginecologia Italiana: SIGO, AOGOI e AGUI.

**L'obiettivo della Fondazione è** quello di proseguire e approfondire questa attività, così preziosa per i ginecologi italiani. Continueremo nell'opera di redigere: "dichiarazioni, opinioni, Linee Guida e documenti, che esprimono la posizione delle nostre società scientifiche su argomenti di attualità in campo medico – scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente, ma anche un orientamento per le procedure future. Cercheremo di conciliare la personalizzazione della Cura, con l'aiuto che possono darci le linee comuni di indirizzo. Il rispetto delle Linee Guida potrebbe essere visto come un modo indiretto per limitare la libertà di decisione del medico quando cerca di personalizzare la cura. La 'Cura' infatti è in definitiva una prestazione squisitamente personale e non standardizzabile, come la responsabilità penale, essa si estrinseca dentro un rapporto esclusivo e non appiattibile dentro parametri definiti, se non a grandi linee. E queste "grandi linee" dovrebbero essere appunto le Linee Guida, le Raccomandazioni e le buone pratiche, redatte e certificate dalla Fondazione.

L'auspicio è quello di lavorare insieme per migliorare il già elevato standard di lavoro della Ginecologia italiana.

In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale della Fondazione sarà costituita da:

1. **Raccomandazioni:** elaborazioni di informazioni scientifiche, per assistere medici e pazienti, nelle decisioni che riguardano le modalità di assistenza appropriate in specifiche condizioni cliniche.
2. **Dichiarazioni:** indicazioni per la buona pratica clinica su temi che verranno sollevati dalle Società Scientifiche e che dovranno tenere conto di una loro immediata applicabilità ai contesti lavorativi. Esprimono il consenso dei partecipanti al gruppo di studio intorno ad una posizione comune.
3. **Opinioni:** documenti che esprimono la posizione di SIGO-AOGOI-AGUI su argomenti di attualità in campo scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente ma anche un orientamento per le procedure future.
4. **Linee Guida:** risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni cliniche, allo scopo di fornire al professionista Raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti, devono piuttosto, attraverso la revisione sistematica della letteratura, fornire un supporto a scelte che comunque tengano conto delle necessità della paziente, delle risorse disponibili e degli elementi di contesto locale che ne possono condizionare l'applicazione.

Il Presidente  
Antonio Ragusa

## COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

---

**Arisi Emilio (coordinatore)**

**Bruni Vincenzina**

**Cagnacci Angelo**

**Dei Metella**

**Di Spiezio Sardo Attilio**

**Dubini Valeria**

**Grandi Giovanni**

**Neri Manuela**

**Orlandella Maurizio**

**Paoletti Anna Maria**

**Parazzini Fabio**

**Pompili Anna**

## CONFLITTI DI INTERESSE

---

**Arisi Emilio (coordinatore)**, Relatore e membro di advisory board per conto di Bayer ed Exeltis

**Bruni Vincenzina**, Relatrice e membro di advisory board per conto di Bayer

**Cagnacci Angelo**, Relatore e membro di advisory board per conto di Bayer, Gedeon-Richter, Theramex, MSD, Exeltis

**Dei Metella**, Relatrice per conto di Gedeon Richter ed Exeltis

**Di Spiezio Sardo Attilio**, Relatore e membro di advisory board per Bayer e Gedeon Richter

**Dubini Valeria**, No conflitti di interesse

**Grandi Giovanni**, Relatore e partecipazioni ad advisory boards per conto di Bayer, Teva/Theramex, Sandoz/Novartis, Sanofi Aventis, Exeltis, Effik e Merck Sharp & Dohme.

**Neri Manuela**, No conflitti di interesse

**Orlandella Maurizio**, No conflitti di interesse

**Paoletti Anna Maria**, Relatrice per conto di Bayer

**Parazzini Fabio**, Partecipazione ad advisory board e preparazione di opinioni esperte per conto di Bayer, Exeltis, Sanofi, Synthelabo

**Pompili Anna**, Relatrice per conto di Exeltis e partecipante advisory board per conto di Exelgyn



## INDICE

---

Abbreviazioni	4
Introduzione	5
<b>Parte prima: La gestione della contraccezione ormonale</b>	
1. Le opzioni contraccettive ormonali	6
2. La consulenza contraccettiva	12
3. La prescrizione dei contraccettivi ormonali	16
4. La nota informativa dell'AIFA	21
5. Benefici extra-contraccettivi della contraccezione ormonale	23
6. Il follow-up	29
7. La contraccezione di emergenza	32
<b>Parte seconda: La contraccezione ormonale in vari momenti della vita</b>	
1. Adolescenza	37
2. Premenopausa	40
3. Allattamento al seno	43
4. Contraccezione post-IVG	45
<b>Parte terza: La contraccezione ormonale e la patologia</b>	
1. Cefalea ed emicrania	49
2. Disabilità	51
3. Trombofilia	54
4. Diabete	56
5. Distiroidismi	57
6. Autoimmunità	58
7. Sclerosi multipla	60
8. Obesità	62
9. Ipertensione	64
10. Patologie gastrointestinali	66
11. Patologie epato-biliari	68
12. Tumore della mammella	70
13. Il rischio di tumore al seno ed all'ovaio in presenza di BRCA1 e BRCA2	72
<b>Parte quarta: Le interazioni con la contraccezione ormonale</b>	
1. Interazione della contraccezione ormonale con farmaci e nutrienti	73
2. Il fumo come elemento non farmacologico di interferenza con la contraccezione ormonale	78

## ABBREVIAZIONI

---

<b>AR</b>	Recettore androgenico	<b>P</b>	Progesterone
<b>BMI</b>	Body Mass Index, Indice di massa corporea	<b>PCO, PCOS</b>	Policistosi ovarica, sindrome dell'ovaio policistico
<b>CBG</b>	Corticosteroid-binding Globulin	<b>PG</b>	Prostaglandina, prostaglandine
<b>CE</b>	Contracezione d'Emergenza	<b>PMS</b>	Sindrome Premestruale
<b>CMA</b>	Clormadinone acetato	<b>POP</b>	Progestin-only Pill, Pillola di solo progestinico
<b>CO</b>	Contracezione Ormonale	<b>PR</b>	Recettore progestinico
<b>COC</b>	Contracezione Ormonale Combinata	<b>SARC</b>	Short-acting Reversible Contraception, Contracezione reversibile a breve durata d'azione
<b>CPA</b>	Ciproterone Acetato	<b>SHBG</b>	Sex-Hormone-Binding Globulin
<b>DNG</b>	Dienogest	<b>SOP</b>	Senza obbligo di prescrizione
<b>DRSP</b>	Drospironone	<b>TBG</b>	Tiroxin-Binding Globulin
<b>DSG</b>	Desogestrel	<b>TEA</b>	Tromboembolismo Arterioso
<b>E1</b>	Estrone	<b>TEV</b>	Tromboembolia venosa
<b>E2</b>	17 beta estradiolo	<b>UPA</b>	Ulipristal Acetato
<b>E2V</b>	Estradiolo Valerato	<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>E3</b>	Estriolo		
<b>EE</b>	Etinilestradiolo		
<b>ER</b>	Recettore estrogenico		
<b>ETN</b>	Etonogestrel		
<b>EV</b>	Estradiolo Valerato		
<b>GR</b>	Recettore per i glucocorticoidi		
<b>GSD</b>	Gestodene		
<b>IUC</b>	Intrauterine Contraception, Contraccettivo intrauterino		
<b>IUD-Cu</b>	Intrauterine Device-Copper, Dispositivo intrauterino al rame		
<b>IUS-LNG</b>	Intrauterine System-Levonorgestrel, Sistema intrauterino al levonorgestrel		
<b>LAM</b>	Metodo della amenorrea lattazionale		
<b>LARC</b>	Long-acting Reversible Contraception, Contracezione reversibile a lunga durata d'azione		
<b>LNG</b>	Levonorgestrel		
<b>MAP</b>	Medrossiprogestosterone Acetato		
<b>MEC</b>	Criteri Medici di Eligibilità; WHO MEC, US MEC, UK MEC		
<b>MR</b>	Recettore per i mineralcorticoidi		
<b>NGM</b>	Norelgestromina		
<b>NOMAc</b>	Nomegestrolo acetato		
<b>OMS</b>	Organizzazione Mondiale della Sanità		
<b>OTC</b>	Over The Counter, prodotti da banco		

## INTRODUZIONE

I dati di utilizzo della contraccezione ormonale sono sostanzialmente stabili da parecchio tempo, in particolare lo sono quelli della contraccezione ormonale estrogeno-progestinica per via orale.

Pur non essendoci nel nostro paese una epidemiologia certa della contraccezione certificata da enti istituzionali, possiamo ugualmente ricavare alcune considerazioni incrociando indagini di mercato con le ricerche scientifiche pubblicate. Ad esempio si sta sviluppando una particolare attenzione alla pillola contenente solo progestinico (POP) in quanto scevra di effetti collaterali e controindicazioni tipici delle formulazioni combinate (estrogeno-progestinici), essendo molto maneggevole e garantendo eguale efficacia anticoncezionale. Oggi sul mercato è presente un solo tipo di pillola con solo progestinico, ma nel giro di alcuni mesi avremo a disposizione nuove formulazioni contenenti progestinici diversi. Inoltre sono arrivate sul mercato nuove combinazioni contenenti l'estrogeno naturale che potrebbero trovare indicazioni ad hoc in talune situazioni particolari.

Rispetto all'anello vaginale, vi è una maggiore prescrizione anche grazie all'introduzione sul mercato di un modello che non necessita di particolari tecniche di conservazione. Così, gli anelli sono diventati parecchi, una catena. Può essere interessante il pur lento, ma progressivo, aumento dell'utilizzo dei LARC (long acting reversible contraception). Sotto questo punto di vista va considerato che un sistema intrauterino utilizzato per cinque anni può corrispondere all'uso complessivo di circa 1600 pillole per via orale, di quasi 200 cerotti e di circa 65 anelli vaginali, in aggiunta ad una sicurezza anticoncezionale molto più alta e ad

una minore probabilità di mancata aderenza alla terapia con tutte le possibili conseguenze, incluse quella delle gravidanze non desiderate. Per fornire un aiuto nel counselling e nella prescrizione della contraccezione ormonale nelle sue diverse forme sono state scritte queste "Raccomandazioni", indirizzate in prima istanza ai ginecologi che fanno della contraccezione la loro pratica quotidiana, siano essi ospedalieri, universitari, o consultoriali, ma anche ai medici di medicina generale ed agli altri specialisti che nella loro attività possano incontrare situazioni difficili di prescrizione.

Sono stati affrontati i capitoli più importanti della contraccezione, quelli in cui è possibile che sorgano dubbi, sia perché ci si trova di fronte a patologie complesse dal punto di vista strettamente clinico, sia perché la complessità può derivare anche da ragioni psicologiche della donna o della coppia.

Se ne ricavano comunque dei suggerimenti comportamentali, delle "Raccomandazioni" appunto, che ci auguriamo siano utili a tutti coloro che vorranno guardarle, meditarle, scaricarle, tenerne una copia sul loro tavolo di lavoro ed inserirle in una più ampia visione operativa della salute sessuale e riproduttiva, come auspicato da un recente "Position paper" della Società Europea della Contraccezione discusso ed approvato a Madrid il 26 settembre 2019 in occasione della annuale Giornata Mondiale della Contraccezione<sup>1</sup>.

## Bibliografia

1. Position Paper on Sexual and Reproductive Health and Rights 2019. Ternat: European Society of Contraception and Reproductive Health, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

## PARTE PRIMA - LA GESTIONE DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE

### 1. LE OPZIONI CONTRACCETTIVE ORMONALI

La contraccezione ormonale oggi offre una scelta molto ampia e mette a disposizione del clinico una serie di opzioni altamente efficaci e sicure, permettendo una buona personalizzazione del metodo a seconda delle necessità della donna. In particolare si va da metodi che richiedono una somministrazione giornaliera, settimanale o mensile, i cosiddetti metodi reversibili short-acting (SARC), fino a quelli che non richiedono un continuo impegno nell'assunzione, efficaci da 3 a 5 anni e che vengono posizionati dal medico, i cosiddetti metodi reversibili long-acting (LARC). Di seguito passeremo in rassegna le varie possibilità ad oggi in commercio in Italia.

#### 1.1 Short-Acting Reversible Contraceptives (SARC)

I SARC comprendono la pillola combinata (COC) o a base di solo progestinico (POP), l'anello vaginale ed il cerotto transdermico (Tab. 1). Il loro meccanismo d'azione comprende in generale l'inibizione dell'ovulazione, l'effetto sulla proliferazione endometriale e sulla composizione del muco cervicale.<sup>1,2</sup>

Tutti questi preparati, ad eccezione della POP, contengono una componente estrogenica e progestinica specifica. In particolare, la componente estrogenica può essere rappresentata dall'etinil-e-

**Tabella 1. Contraccettivi ormonali presenti sul mercato italiano, combinati o solo progestinici (aggiornamento Giugno 2019).**

COMBINATI				
Combinazione	Sequenza	Composizione		
		EE	Estradiolo	Progestinico
<b>EE+LNG orale</b>	Monofasica 21 cps	20 mcg	-	100 mcg
	Monofasica 28 cps (21+7 placebo)	20 mcg	-	100 mcg
	Monofasica 21 cps	30 mcg	-	150 mcg
	Monofasica 21 cps	50 mcg	-	125 mcg
	Monofasica 91 cps (84+7)	30 mcg	-	150 mcg
<b>EE+DSG orale</b>	Monofasica 21 cps	20 mcg	-	150 mcg
	Monofasica 21 cps	30 mcg	-	150 mcg
	Bifasica 22 cps (7+15)	40 mcg	-	25 mcg
		30 mcg		125 mcg
	Trifasica 21 cps (7+7+7)	35 mcg	-	50 mcg
		30 mcg		100 mcg
		30 mcg		150 mcg

**Tabella 1. (Continua)**

<b>EE+GSD orale</b>	Monofasica 21 cps	20 mcg	-	75 mcg
	Monofasica 21 cps	30 mcg	-	75 mcg
	Monofasica 28 cps (24+4 placebo)	15 mcg	-	60 mcg
	Trifasica (6+5+10)	30 mcg	-	50 mcg
40 mcg		70 mcg		
30 mcg		100 mcg		
<b>EE+DNG orale</b>	Monofasica 21 cps	30 mcg	-	2 mg
	Monofasica 28 cps (21+7 placebo)	30 mcg	-	2 mg
<b>EE+CMA orale</b>	Monofasica 21 cps	30 mcg	-	2 mg
<b>EE+DRSP orale</b>	Monofasica 21 cps	20 mcg	-	3 mg
	Monofasica 21 cps	30 mcg	-	3 mg
	Monofasica 28 cps (24+4 placebo)	20 mcg	-	3 mg
<b>Estradiolo valerato+DNG orale</b>	Quadrifasica (2+5+17+2+2 placebo)	-	3 mg	-
		-	2 mg	2 mg
		-	2 mg	3 mg
		-	1 mg	-
<b>E2+NOMAc orale</b>	Monofasica 28 cps (24+4 placebo)	-	1.5 mg	2.5 mg
<b>EE+ETN vaginale</b>	Monofasica (1 anello)	2.7 mg	-	11.7 mg
	Monofasica (1 anello)	3.47 mg	-	11.0 mg
<b>EE+NGM transdermica</b>	Monofasica (trisettimanale 1 cerotto/settimana)	600 mcg	-	6 mg
<b>SOLO PROGESTINICI</b>				
<b>Composizione</b>	<b>Sequenza</b>	<b>Dose giornaliera</b>		<b>Dose totale</b>
<b>DSG orale</b>	Monofasica 28 cps	75 mcg		-
<b>LNG intrauterino</b>	Triennale	~ 8 mg		13.5 mg
	Quinquennale	~ 9 mcg		19.5 mg
	Quinquennale	~ 18.6 mcg		52 mg
	Quinquennale	~ 20 mcg		52 mg
<b>ETN impianto</b>	Triennale	~ 50 mcg		68 mg

stradiolo (EE) o dall'estradiolo (E2), mentre quella progestinica può derivare dal progesterone (P) naturale, dal 19-nortestosterone o dallo spironolattone (Tab. 1).

## La componente estrogenica

### Etinilestradiolo

L'EE è stata la componente estrogenica esclusiva della COC per circa 50 anni<sup>3</sup> ed è sicuramente la

più studiata per via orale, vaginale e transdermica, fino al 2009, anno in cui sono stati introdotti preparati a base di E2.

Dal punto di vista farmacologico, la presenza del gruppo 17 $\alpha$ -etinilico inibisce la catabolizzazione dell'EE, in particolare per inibizione degli isoenzimi del citocromo P450.

A causa dell'ampia variabilità interindividuale del metabolismo epatico di primo passaggio, la biodisponibilità orale dell'EE può variare fra i diversi individui dal 35% al 50%. Dopo la somministrazione di EE viene stimolata la produzione di globuline epatiche, quali la Sex-Hormone-Binding Globulin (SHBG), la Thyroxine-Binding Globulin (TBG) e la Corticosteroid-Binding Globulin (CBG) e lipoproteine, fino a 5-6 volte di più rispetto all'E2,<sup>4</sup> a parità di dosaggi utilizzati in contraccezione orale (20-30 mcg di EE vs. 1.5 mg di E2 o 2-3 mg di E2V).

Tutti i contraccettivi combinati alterano l'assetto coagulativo della donna durante l'assunzione: l'attivazione dei marcatori della coagulazione sia in senso procoagulante (fra i più importanti i fattori 1 e 2 della protrombina) che anticoagulante (fra i più importanti il d-dimero), si è dimostrata significativamente minore per E2 rispetto all'EE.<sup>5</sup>

La somministrazione orale di contraccettivi ormonali combinati espone a picchi giornalieri dei livelli plasmatici di EE, che rimangono invece costanti con le altre possibili vie di somministrazione (vaginale e transdermica). L'esposizione totale all'EE durante l'uso dell'anello vaginale è circa la metà rispetto a quella della pillola e meno di un terzo rispetto al cerotto (area sotto la curva, anello: 11.1 ng\*h/ml, pillola combinata: 22.5 ng\*h/ml, cerotto: 37.5 ng\*h/ml).<sup>6</sup>

### **Estradiolo ed estradiolo valerato**

La sintesi dei contraccettivi contenenti l'estrogeno naturale E2 è stata ostacolata per decenni dalla difficoltà di controllare i sanguinamenti uterini anormali.<sup>4</sup>

Solo alla fine del primo decennio degli anni 2000, grazie all'introduzione di progestinici dotati di potente attività sull'endometrio, quali DNG e NO-MAc, è stato possibile superare questa difficoltà.

E2V è virtualmente identico all' E2 nella farmacocinetica ed esattamente identico da un punto di vista farmacodinamico e di pratica clinica. Un milligrammo di E2V è equivalente a 0.76 milligrammi di E2.<sup>7</sup>

Rispetto all'EE, l'E2 presenta notevoli vantaggi. Infatti, se da una parte l'EE è un ottimo inibitore della funzione ipotalamo-ipofisaria ed agisce bene in concerto col progestinico sulla stabilizzazione dell'endometrio, dall'altra non è riconosciuto come steroide fisiologico e non viene metabolizzato ad altri steroidi; quindi l'EE circola e ricircola, fino a che non viene degradato ed eliminato dall'organismo. Diversamente, l'E2 viene catabolizzato nel fegato ad estrone (E1) ed estriolo (E3), molecole fisiologiche anch'esse ad azione estrogenica.

L'impatto minore dell'E2 sulla produzione epatica di angiotensinogeno, che convertito in angiotensina I e II nei capillari polmonari, stimola la produzione di aldosterone ed il riassorbimento di sodio, determina un minor impatto dell'E2 sulla pressione arteriosa, il cui lieve rialzo è un classico effetto collaterale dei contraccettivi combinati a base di EE, in maniera proporzionale alla dose di EE contenuta.<sup>7</sup>

### **La componente progestinica**

I progestinici utilizzati in contraccezione ormonale sono comunemente classificati in base alla loro struttura chimica. I pregnani, come il progesterone dal quale derivano, hanno uno scheletro a 21 atomi di carbonio. I derivati dal testosterone hanno invece uno scheletro a 19 atomi di carbonio; a seconda della sostituzione su C13 si distinguono estrani, con un gruppo metilico, e gonani, con un gruppo etinilico. Dalla prima alla terza generazione,



la sintesi di progestinici derivati dal testosterone ha comportato una progressiva riduzione della potenza androgenica.

Lo spironolattone è un particolare progestinico con attività anti-mineralocorticoide, come il suo derivato drospirenone (DRSP).<sup>8</sup>

Tutti i progestinici sono accomunati dalla proprietà di legarsi al recettore del progesterone (PR), determinando la maturazione dell' endometrio precedentemente estrogenizzato. A seconda delle molecole di origine, i vari progestinici sono in grado di legarsi ad altri recettori per gli ormoni steroidei: recettori estrogenici (ER), androgenici (AR), glucocorticoidi (GR) e mineralcorticoidi (MR), modulandone l'attività biologica in senso agonista o antagonista. (Tab. 2).

Se consideriamo l'attività anti-androgenica dei vari progestinici, che viene sfruttata nella scelta delle combinazioni per la terapia degli iperandro-

genismi e della PCO, si assume come riferimento quello con il massimo effetto antagonista, il ciproterone acetato (CPA), seguito dal dienogest (DNG) (attività 40% del CPA), dal drospirenone (DRSP) (attività 30% del CPA) e dal clormadinone acetato (CMA) (attività 20% del CPA).<sup>9</sup>

La scelta del progestinico deve sempre prendere in considerazione tre importanti parametri:

- la dose di inibizione dell'ovulazione espressa in mg/die per os, cioè quanto ne serve al giorno per inibire l'ovulazione
- la dose di trasformazione espressa in mg/ciclo, cioè quanto ne serve per trasformare un endometrio proliferativo estrogenizzato in endometrio secretivo
- l'indice uterotropico, che rappresenta il rapporto fra i primi due in percentuale (Tab. 2).

Ovviamente una pillola con solo progestinico dovrà contenere un progestinico con una bassis-

**Tabella 2.** Indici di affinità del progesterone e dei diversi progestinici utilizzati in contraccezione ormonale per i diversi recettori nucleari [recettore del progesterone (PR), recettore degli androgeni (AR), recettore dei glucocorticoidi (GR) e recettore dei mineralcorticoidi (MR)], con l'effettiva attività di agonismo (+) o antagonismo (- o --), la dose di inibizione dell'ovulazione mg al giorno per os, la dose di trasformazione mg per ciclo e l'indice uterotropico, che rappresenta il rapporto fra questi due in percentuale.

	PR	AR	GR	MR	Dose di inibizione dell'ovulazione mg al giorno per os	Dose di trasformazione mg per ciclo	Indice utero tropico
<b>Progesterone (P)</b>	50 (+)	0	10 (+)	100 (-)	300	4200	7.1%
<b>Clormadinone acetato (CMA)</b>	67 (+)	5 (--)	8 (+)	0	1.5-2.0	20-30	6.7-7.5%
<b>Ciproterone acetato (CPA)</b>	90 (+)	6 (--)	8 (+)	8	1	20	5%
<b>Nomegestrolo acetato (NOMAc)</b>	125 (+)	6	6	0	5	100	5%
<b>Drospirenone (DRSP)</b>	35 (+)	65 (--)	6	230 (--)	2	50	4%
<b>Levonorgestrel (LNG)</b>	150 (+)	45 (+)	1	75	0.05	6	0.8%
<b>Desogestrel (DSG) (Etonogestrel) (ETN)</b>	150 (+)	20	14	0	0.06	2	3%
<b>Gestodene (GSD)</b>	90 (+)	85	27 (+)	290 (-)	0.03	3	1%
<b>Dienogest (DNG)</b>	5 (+)	10 (--)	1	0	1	6	16.7%

sima dose di inibizione dell'ovulazione (per il desogestrel - DSG essa è di soli 60 mcg e viene usato ad un dosaggio di 75 mcg); diversamente, nel caso in cui si richieda un buon controllo endometriale, la dose di trasformazione e il conseguente indice uterotropico rivestono una loro fondamentale importanza.

## 1.2 Long-Acting Reversible Contraceptives (LARC)

Tra i contraccettivi ormonali i LARC comprendono i sistemi intrauterini a rilascio di levonorgestrel (LNG) (IUS-LNG) a diverso dosaggio (contenenti 13.5 mg di LNG di durata triennale, 19.5 mg di LNG di durata quinquennale e 52 mg di LNG di durata quinquennale) e l'impianto sottocutaneo (contenente 68 mg di etonogestrel (ETN), metabolita del DSG, di durata triennale) (Tab. 1). Le iniezioni di medrossiprogesterone acetato (MAP) sono off-label in Italia, e vengono utilizzate solo in situazioni particolari.

### IUS-LNG

L'elevato trofismo endometriale del LNG rilasciato dai diversi IUS comporta concentrazioni plasmatiche di progestinico decisamente inferiori (100-400 pg/ml vs. 1300-5500 pg/ml) rispetto a quelle che derivano dall'assunzione di pillole contenenti lo stesso progestinico.<sup>10</sup> L'azione contraccettiva dello IUS-LNG si esercita principalmente attraverso l'ispessimento del muco cervicale. Meccanismi d'azione secondari sono: la deciduizzazione dell'endometrio, la ridotta motilità delle salpingi, la possibile inibizione dell'ovulazione, che si verifica solo nei primi mesi e nei dispositivi a più alto dosaggio, e la risposta infiammatoria dovuta alla presenza del corpo estraneo, anche se questo effetto è meno marcato che in presenza di un dispositivo intrauterino al rame.<sup>11</sup>

### Impianto

L'impianto sottocutaneo rilascia dosi progressivamente decrescenti di ETN, da 60 a 30 mcg/die in 3 anni,<sup>12</sup> durante i quali vengono mantenuti livelli plasmatici di ormone (ETN > 90 pg/ml) capaci di inibire l'ovulazione anche nelle donne obese.<sup>13</sup>

### Iniettabile (off-label per contraccezione in Italia)

Il MAP è usato alla dose di 150 mg/ml in sospensione iniettabile per uso intramuscolare, una iniezione ogni 12 settimane ( $\pm 5$  giorni). In Italia però è off-label come contraccettivo ormonale, ma viene utilizzato in situazioni particolari, come in donne non in grado di gestire o di sopportare altri metodi.

### Bibliografia

1. Damey P. Safety and efficacy of a triphasic oral contraceptive containing desogestrel: results of three multicenter trials. *Contraception*. 1993;48:323-37.
2. Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel only preparation at three different doses. *Hum Reprod*. 1996;11:737-40.
3. Inhoffen HH, Hohlweg W. New female glandular derivatives active per os: 17 $\alpha$ -ethinyl-estradiol and pregnen-in-3-ol-17. *Naturwissenschaften*. 1938;26:96.
4. Fruzzetti F & Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010;81:8-15.
5. Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C, et al. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20:329-43.
6. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal

- ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72:168-74.
7. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22:245-6.
  8. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61:171-80.
  9. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas*. 2012;71:337-44.
  10. Nilsson CG, Haukkamaa M, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol*. 1982;17:529-36.
  11. Grandi G, Farulla A, Sileo FG, Facchinetti F. Levonorgestrel-releasing intra-uterine systems as female contraceptives. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:677-86.
  12. Diaz S, Pavez M, Moo-Young AJ, et al. Clinical trial with 3-keto desogestrel subdermal implants. *Contraception*. 1991;44:393-408
  13. Morrell KM, Cremers S, Westhoff CL, Davis AR. Relationship between etonogestrel level and BMI in women using the contraceptive implant for more than 1 year. *Contraception*. 2016;93:263-5.

## 2. LA CONSULENZA CONTRACCETTIVA

### 2.1 Introduzione

La consulenza contraccettiva ha il compito di fornire informazioni dettagliate sul metodo e supportare il processo decisionale della donna per una scelta coerente con le sue preferenze.<sup>1</sup> Negli anni, la consulenza contraccettiva si è evoluta da un approccio direttivo<sup>2</sup> ad un approccio individualizzato, rispettoso, attento alle preferenze, ai bisogni e ai valori individuali.<sup>3,4</sup> Le organizzazioni per la salute delle donne, in tutto il mondo, chiedono una migliore consulenza attraverso una discussione più approfondita sugli effetti collaterali e sulle modificazioni del sanguinamento uterino, e che la donna sia messa al centro dell'assistenza con una rinnovata attenzione al processo decisionale condiviso.<sup>5</sup>

Ogni visita medica di una donna in età fertile offre l'occasione per l'invio ad una consulenza preconcezionale,<sup>6-8</sup> che aumenti possibilmente anche l'assunzione preconcezionale di acido folico, o per una consulenza contraccettiva.

La consulenza contraccettiva avrà caratteristiche diverse se la donna ha già effettuato una scelta autonoma o se richiede una scelta condivisa. Nella scelta autonoma il focus è il metodo contraccettivo, nella scelta condivisa lo sono le preferenze della donna.

### 2.2 Consulenza contraccettiva nella scelta contraccettiva autonoma

Valutata la presenza dei requisiti clinici, il medico verificherà e completerà le informazioni su:

1. come si assume il metodo
2. quali avvertenze e interazioni farmacologiche segnalare

3. gli effetti collaterali possibili
4. quali rassicurazioni fornire
5. quali sono i possibili benefici extra-contraccettivi

### 1. Come si assume il metodo

L'assunzione della contraccezione ormonale combinata (COC) o delle pillole con solo progestinico (POP) dal 1° giorno di mestruazioni garantisce l'efficacia immediata. Volendo iniziare l'assunzione in qualsiasi momento del ciclo, si dovrà utilizzare una contraccezione aggiuntiva per 7 giorni e, solo con la pillola con Estradiolo Valerato (EV) + Dienogest (DNG) nella formulazione 26+2, per 9 giorni. Nei casi indicati si può proporre l'assunzione estesa che richiede l'utilizzo continuativo di più confezioni e pillole attive senza pausa o con pause programmate.

Solo dopo il ricorso alla contraccezione d'emergenza con ulipristal acetato è richiesto l'utilizzo di una contraccezione alternativa per 7 giorni per tutte le pillole, cerotto, anello e di 9 giorni solo in caso di pillola con EV e DNG nella formulazione 26+2.

### 2. Quali avvertenze e interazioni farmacologiche segnalare

La prima settimana di assunzione della contraccezione, sia EP che POP, inibisce l'ovulazione; ritardi o errori nella prima settimana di ogni confezione sono a rischio di gravidanza. Il ritardo di assunzione concesso è di 12 ore, dopo 24 ore è consigliabile assumere insieme due pillole. Rischio di inefficacia in caso di vomito entro le 3 ore di assunzione o di diarrea profusa dopo 4-6 ore dalla assunzione.

### 3. Quali effetti collaterali

La descrizione degli effetti collaterali possibili so-

**Tabella. Comunicazioni utili sul rischio trombo-embolico**

<b>COC</b>	I contraccettivi ormonali aumentano leggermente il rischio trombotico, ma va considerato che, nella maggior parte delle donne, i benefici associati all'utilizzo di COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi <sup>9</sup>
	Solo l'uso dei COC va interrotto 4 settimane prima di un intervento chirurgico maggiore
<b>POP Impianto sottocutaneo</b>	Nel caso di anamnesi familiare positiva per trombosi venosa profonda non c'è controindicazione all'uso
<b>IUS-LNG</b>	La prevalente azione locale rende il rischio poco probabile

stiene la donna davanti alla loro comparsa ed incrementa l'aderenza al metodo.<sup>10-12</sup> Esplicitare la possibilità di ritenzione idrica e senso di peso alle gambe, cefalea durante l'assunzione o nel periodo di pausa, di mastodinia, di nausea, raramente di vomito, variazioni del desiderio sessuale soprattutto con certe formulazioni, aiuta la donna a prendere decisioni consapevoli.

La maggior parte degli effetti collaterali si riduce già dal secondo ciclo risolvendosi spesso spontaneamente nell'arco di 5 mesi. Segnalare le modificazioni del quadro mestruale di tutti i metodi contraccettivi, in particolare dello IUS-LNG e dell'impianto sottocutaneo. Anche la POP può dare sanguinamenti occasionali, imprevedibili e l'amenorrea.

**4. Quali rassicurazioni**

Una revisione sistematica della Cochrane afferma che le prove disponibili non sono sufficienti a determinare l'effetto dei COC sul peso e non si evidenzia alcun effetto di rilievo.<sup>13</sup> Il peso non aumenta più di 2 Kg, conseguenza di una possibile ritenzione idrica, totalmente reversibile alla sospensione del metodo. Una variazione significativa del peso è essenzialmente conseguenza delle abitudini alimentari e raramente della ritenzione idrica.

Dare la propria disponibilità ad un accesso immediato in ambulatorio nel caso di effetti collaterali importanti riduce la probabilità di sospensione del

metodo, potendo indirizzare verso un immediato cambio del contraccettivo.

**5. Quali benefici extra-contraccettivi**

La conoscenza degli effetti positivi sulla salute viene molto apprezzata dalle donne e spesso rimuove miti negativi provenienti da fonti non affidabili. Soprattutto nelle donne che rimandano la scelta di una gravidanza è importante sapere che la contraccezione ormonale esercita un effetto protettivo sulla propria integrità genitale e sulla fertilità. Un'adeguata consulenza da parte degli operatori sanitari può aiutare le donne a riconoscere i benefici della pillola per la salute riproduttiva, e comportare una riduzione dei contatti medici non necessari e delle gravidanze indesiderate.<sup>14</sup>

**2.3 Consulenza contraccettiva nel processo di costruzione di una scelta condivisa**

Se la donna non ha scelto un metodo e chiede, direttamente o indirettamente, di essere accompagnata nel processo di scelta si parlerà di consulenza personalizzata per una "scelta condivisa" che, in confronto ad una consulenza clinica direttiva che focalizzi la consulenza contraccettiva solo sulla efficacia, ha il pregio di essere più apprezzata e con un maggior tasso di continuazione.<sup>3-5</sup>

## 2.4 Individuare le preferenze della donna

I medici sono gli esperti che hanno il compito di allineare i metodi disponibili alle preferenze delle donne che, per varie cause, non sono sempre evidenti. Per questo, discutere sui seguenti argomenti può aiutare la donna ad esprimere le proprie preferenze contraccettive:

1. come si assumono
2. quale efficacia
3. quali effetti sul sanguinamento uterino
4. quali possibili effetti collaterali
5. quali benefici non contraccettivi e quali effetti sulla futura fertilità
6. quale privacy
7. quale spesa

I dati sulla consulenza contraccettiva individualizzata con costruzione di una scelta condivisa indicano che:

1. le donne sono maggiormente soddisfatte sia della consulenza che del metodo scelto<sup>15</sup>
2. il processo di scelta condivisa migliora le capacità delle donne di prendere decisioni coerenti con le loro preferenze.<sup>16</sup>
3. molte donne danno valore al supporto dato nella condivisione della scelta, in confronto alla semplice informazione sui metodi contraccettivi<sup>17</sup>
4. donne che si sono sentite pressate durante la consulenza contraccettiva hanno ridotto l'uso dei servizi per la salute riproduttiva.<sup>18</sup>

### Raccomandazioni

- **Le modalità della consulenza variano in modo significativo a seconda del setting (ambulatorio ginecologico ospedaliero, territoriale, consultorio familiare, studio privato, medico di medicina generale), del tempo disponibile e dell'eventuale supporto di altre figure sanitarie. È compito del prescrittore**

individuare la necessità di una consulenza più approfondita o dell'invio ad un servizio consultoriale per la possibilità di una più ampia offerta contraccettiva.

- **Le procedure della consulenza sono complesse e delicate, e implicano una approfondita conoscenza clinica della tematica oltre ad una ampia predisposizione all'ascolto che induca empatia. Solo così il medico e la donna potranno trovare con facilità il metodo anticoncezionale più adeguato sia per la donna che per la coppia, ed allo stesso tempo ridurre gli abbandoni e minimizzare gli inevitabili fenomeni collaterali.**

### Bibliografia

1. Fox E, Reyna A, Malcolm NM, et al. Client Preferences for Contraceptive Counseling: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2018;55:691-702.
2. Madden T, Mullersman JL, Omvig KJ, et al. Structured contraceptive counseling provided by the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception.* 2013;88:243-9.
3. Dehlendorf C, Kimport K, Levy K, Steinauer J. A qualitative analysis of approaches to contraceptive counseling. *Perspect Sex Reprod Health.* 2014;46:233-40.
4. Thompson R, Manski R, Donnelly KZ, et al. Right For Me: protocol for a cluster randomised trial of two interventions for facilitating shared decision-making about contraceptive methods. *BMJ Open.* 2017;7:e017830.
5. Schivone GB, Glish LL. Contraceptive counseling for continuation and satisfaction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29:443-8.
6. Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al. Recommendations to improve preconception health and health care-United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-23.
7. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e78-e89.
8. Backman T, Huhtala S, Luoto R, et al. Advance infor-



- mation improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol.* 2002;99:608-13.
9. Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinati. 02 Gennaio 2019. AIFA. Disponibile su: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
  10. Contraception. Quality Standard [QS129]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2016. Disponibile su: [www.nice.org.uk/guidance/qs129](http://www.nice.org.uk/guidance/qs129).
  11. Canto De Cetina TE, Canto P, Ordonez Luna M. Effect of counseling to improve compliance in Mexican women receiving depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception.* 2001;63:143-6.
  12. Lei ZW, Wu SC, Garceau RJ, et al. Effect of pretreatment counseling on discontinuation rates in Chinese women given depo-medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception.* 1996;53:357-61.
  13. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;8:CD003987.
  14. Gaudeta LM, Kivesa S, Hahna PM, Reid RL. What women believe about oral contraceptives and the effect of counseling. *Contraception.* 2004;69:31-6.
  15. Dehlendorf C, Grumbach K, Schmittziel JA, Steinauer J. Shared decision making in contraceptive counseling. *Contraception.* 2017;95:452-5.
  16. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD001431.
  17. Dehlendorf C, Levy K, Kelley A, et al. Women's preferences for contraceptive counseling and decision making. *Contraception.* 2013;88:250-6.
  18. Gomez AM, Wapman M. Under (implicit) pressure: young Black and Latina women's perceptions of contraceptive care. *Contraception.* 2017;96:221-6.

### 3. LA PRESCRIZIONE DEI CONTRACCETTIVI ORMONALI

#### 3.1 I Criteri Medici di Eligibilità

I contraccettivi ormonali sono sicuri per la gran parte delle donne in buona salute; tuttavia, in presenza di alcune particolari condizioni, il loro uso può aumentare il rischio di sviluppare eventi avversi.

Nel 1996 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha elaborato i *Criteri medici di eleggibilità (MEC) per la prescrizione dei contraccettivi*, un documento di riferimento che viene periodicamente aggiornato sulla base dei più recenti dati clinici ed epidemiologici e che ha lo scopo di indirizzare i programmi nazionali di pianificazione familiare e salute riproduttiva. Il documento<sup>1</sup> fornisce le raccomandazioni relative ai criteri di scelta del contraccettivo più appropriato in differenti condizioni, fisiologiche o patologiche, definendo 4 differenti categorie, ciascuna delle quali espri-

me la sicurezza d'uso di un determinato tipo di contraccettivo (Tab.1).

Il documento prende inoltre in considerazione separatamente l'inizio (I) o la continuazione (C) di ciascun metodo; nel primo caso si analizzano i rischi quando si voglia iniziare un contraccettivo in presenza di specifiche condizioni, mentre nel secondo caso si analizza il rischio inerente alla continuazione di un metodo durante il cui utilizzo si sviluppi ex-novo una specifica condizione.

Nella pratica clinica, le categorie utilizzate nei MEC si traducono in indicazioni sulla possibilità o meno di utilizzo di un determinato metodo (Tab. 2).<sup>1</sup>

Successivamente, alcune Società Scientifiche e Agenzie regolatorie nazionali hanno elaborato propri MEC, che in alcuni punti differiscono da quelli dell'OMS (WHO-MEC); in particolare vengono qui

**Tabella 1. Categorie di rischio<sup>1</sup>**

<b>Categoria 1</b>	Una condizione nella quale i rischi sono <b>irrilevanti</b> e il contraccettivo può essere usato <b>senza restrizioni</b>
<b>Categoria 2</b>	Una condizione nella quale <b>i vantaggi superano i rischi</b> , provati o teorici
<b>Categoria 3</b>	Una condizione nella quale <b>i rischi</b> , provati o teorici, <b>superano i vantaggi</b>
<b>Categoria 4</b>	Una condizione nella quale l'uso del contraccettivo costituisce un <b>rischio inaccettabile</b> per la salute

**Tabella 2. Indicazioni sulla eleggibilità di un metodo contraccettivo**

<b>Categorie</b>	<b>Se si dispone di buoni elementi per una corretta valutazione clinica</b>	<b>Se non si dispone di elementi sufficienti per una corretta valutazione clinica</b>
<b>Categoria 1</b>	Può essere usato sempre	Può essere utilizzato
<b>Categoria 2</b>	Generalmente può essere usato	
<b>Categoria 3</b>	Non raccomandato, ad eccezione dei casi in cui non siano disponibili altri metodi più adeguati e la gravidanza stessa costituisca un rischio per la salute	Non può essere utilizzato
<b>Categoria 4</b>	Non può essere utilizzato	

**Tabella 3. Controindicazioni ai contraccettivi con solo progestinico**

Condizione	Classe di rischio
Tromboembolie in atto	3
Cardiopatía ischemica/stroke	3C
LES con positività degli anticorpi antifosfolipidi	3
Emicrania con aura	3C*
Tumori della mammella	3-4
Diabete con vasculopatia o danno d'organo	3 (solo per MAP)
Ipertensione arteriosa	3 (solo per MAP)
Cirrosi scompensata	3
Adenoma epatocellulare o epatoma	3
Sanguinamenti vaginali ndd	3 (solo per MAP e impianti)

I: inizio; C: continuazione; MAP: medrossiprogesterone acetato.

\*Solo per la continuazione, se l'emicrania con sintomi focali esordisce durante l'utilizzo del contraccettivo; per le donne affette da emicrania con aura l'inizio di una contraccezione con solo progestinico è in classe 2

analizzati anche i MEC inglesi – UK-MEC<sup>2</sup> e quelli americani – US-MEC.<sup>3</sup>

### 3.2 Controindicazioni alla contraccezione ormonale

Le controindicazioni assolute all'uso dei contraccettivi ormonali sono condizioni nelle quali il loro utilizzo costituisce un rischio inaccettabile per la salute, e si identificano con la categoria 4 dei MEC.

- **Contraccezione con solo progestinico.** I contraccettivi ormonali a base di solo progestinico hanno pochissime controindicazioni assolute; generalmente la più alta categoria di rischio è la 3 (Tab. 3).
- **Contraccezione combinata estro-progestinica.** Le condizioni sintetizzate nella Tab. 4 sono controindicazioni assolute all'uso dei COC (categoria 4 MEC).
- **IUS-LNG.** I sistemi intrauterini a rilascio di LNG presentano controindicazioni specifiche, sintetizzate nella Tab. 5.

### 3.3 Cosa fare prima della prescrizione

Prima della prescrizione, la valutazione medica deve prevedere la rilevazione di specifiche caratteristiche individuali, nonché un'attenta indagine anamnestica familiare e personale, al fine di individuare quelle condizioni che costituiscono controindicazioni assolute (categoria 4 dei MEC) alla contraccezione ormonale.

Esclusa l'esistenza di controindicazioni, devono essere indagate particolari condizioni che possano costituire fattori di rischio; la presenza di più fattori di rischio deve essere attentamente valutata, definendo un profilo di rischio complessivo.

### 3.4 Anamnesi familiare

Nella valutazione dell'anamnesi familiare vengono presi in considerazione i parenti di primo grado, nonché fratelli e sorelle, nei quali la patologia che costituisce fattore di rischio sia insorta prima dei 50 anni.

**Tabella 4. Controindicazioni ai COC**

Condizione		Paese e anno di pubblicazione		
		WHOMEK 2015	USMEK 2016	UKMEK 2016
Ipertensione arteriosa sis $\geq 160$ mmHg e dia $\geq 100$ mmHg o con presenza di danno d'organo		4	4	4
Cardiopatía ischemica, dilatativa, valvulopatía complicata, in atto o pregressa		4	4	4
Stroke in atto o pregresso		4	4	4
Trombosi venosa profonda o embolia polmonare in atto o pregressa o in terapia anticoagulante		4	4	4
Mutazioni trombofiliche note		4	4	4
Diabete, da piú di 20 anni o con compromissione d'organo		3-4	3-4	3
Fumo di sigaretta in donne $>35$ aa e $>15$ sigarette al giorno		3-4	4	4
Multipli fattori di rischio cardiovascolare		3-4	3-4	3
Emicrania	Con aura	4	4	3-4
	Senza aura in donne $>35$ aa	3I 4C	2 ?	2I 3C
Chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata		4	4	4
Neoplasia mammaria maligna attuale o pregressa $<5$ aa		4	4	4
Neoplasia epatica maligna: adenoma o epatocarcinoma		4	4	4
Epatite virale acuta		3-4I 2C	3-4I 2C	3I 2C
Cirrosi epatica scompensata		4	4	4
Trapianto d'organo complicato			4	3
LES con Ab antifosfolipidi positivi o sconosciuti		4	4	4
Allattamento $<6$ settimane dal parto		4	2-3	4
Post-partum $<21$ giorni dal parto		3-4	4	3-4
Neoplasia dell'endometrio		4I 2C	4I 2C	4I 2C

I: inizio; C: continuazione

L'anamnesi familiare deve essere finalizzata ad individuare alcune specifiche condizioni che possono essere controindicazioni o fattori di rischio:

- Malattie cardiovascolari (in particolare tromboembolie, trombofilia nota, eventi ostetrici avversi)
- Diabete e/o iperdislipidemie

- Connettiviti e malattie autoimmuni
- Emicrania grave

### 3.5 Anamnesi personale

L'anamnesi personale deve essere finalizzata all'individuazione di specifiche condizioni che

**Tabella 5. Controindicazioni a IUS-LNG**

Condizione	Classe di rischio
Sepsi post-partum	4
Aborto settico	4
Mola vescicolare con persistenza di alti livelli di beta HCG	4I 2C
PID (4I 2C)	4I 2C
Cervicite purulenta o infezione da chlamydia	4I 2C
Schistosomiasi pelvica	4I 2C
Sanguinamento vaginale ndd	4I 2C
Neoplasia del collo dell'utero	4I 2C
Neoplasia mammaria	4
Neoplasia dell'endometrio	4I 2C

I: inizio; C: continuazione

possono costituire controindicazioni o fattori di rischio:

- Malattie cardiovascolari (cardiopatía ischemica, cardiopatie valvolari, ipertensione arteriosa).
- Tromboembolie venose o arteriose, trombofilia familiare, eventi ostetrici avversi (poliabortività, pre-eclampsia severa, grave IUGR, distacco di placenta, morte endouterina).
- Diabete e/o iperdislipidemie.
- Malattie autoimmuni, in particolare connettiviti e LES (grado di attività della malattia, presenza degli anticorpi antifosfolipidi).
- Malattie neurologiche (emicrania con o senza aura, epilessia in trattamento con farmaci che possano avere interferenze metaboliche con gli anticoncezionali.)
- Patologie epatobiliari e dell'apparato gastroenterico (calcolosi della colecisti e delle vie biliari, storia di colestasi su base ormonale, epatite/cirrosi, neoformazioni epatiche, sindromi da malassorbimento, malattie infiammatorie intestinali, ad es. m. di Crohn).
- Emoglobinopatie.
- Tumori ormonodipendenti.
- Sanguinamenti genitali di origine non nota.
- Assunzione attuale o pregressa di farmaci, fitoterapici, integratori.
- Depressione maggiore

Altri elementi anamnestici possono orientare a controllare la eventuale comparsa di effetti collaterali e la loro evoluzione durante i primi mesi di utilizzo del CO prescelto. Solo in casi selezionati l'anamnesi può condurre ad effettuare approfondimenti diagnostici prima di una prescrizione (es. ricerca anticorpi antifosfolipidi in soggetti con alcune patologie autoimmuni).

Per ciascuna patologia pregressa o in atto si rinvia al capitolo specifico per la valutazione del rischio.

### 3.6 Valutazione clinica

È raccomandata la rilevazione del peso (BMI) e della pressione arteriosa per la valutazione dei rischi connessi all'obesità e per evidenziare eventuali casi di ipertensione misconosciuta.<sup>1</sup>

L'esame fisico, compreso quello pelvico e mammario, e lo screening per infezioni sono utili, ma non necessari per la prima prescrizione dei contraccettivi ormonali, e possono essere posticipati alle visite di controllo.

### 3.7 Accertamenti diagnostici prima della prescrizione

La prescrizione dei COC a donne sane senza fattori di rischio non deve essere subordinata alla preventiva esecuzione di esami ematochimici o strumentali, in quanto accertamenti anche mirati raramente orientano la prescrizione. I medici che li prescrivano dovrebbero dimostrarne pertanto l'appropriatezza.<sup>4,5</sup>

**Prima dell'inserimento di uno IUS<sup>6</sup>** è necessaria una valutazione anamnestica di esposizione a rischio infettivo; può essere necessario eseguire accertamenti specifici nelle donne a rischio.

Si raccomandano una accurata valutazione clinica ed eventuali accertamenti strumentali per escludere anomalie dell'utero. E' inoltre raccomandato di fornire adeguate informazioni sul meccanismo d'azione e sulle possibili modifiche del flusso mestruale per evitare interruzioni nell'uso.

#### Raccomandazioni

**La valutazione medica prima della prescrizione iniziale deve prevedere:**

- **La raccolta dell'anamnesi familiare e personale per individuare l'esistenza di controindicazioni alla CO o la presenza di specifiche condizioni che costituiscono fattori di rischio quali età (maggiore o minore di 35**

**anni), BMI (obesità con BMI>30), stile di vita e abitudine al fumo (più o meno di 15 sigarette al giorno), consumo di alcool o altre sostanze d'abuso.**

- **La valutazione del peso corporeo e la rilevazione della pressione arteriosa.**
- **In assenza di fattori di rischio personali o familiari l'esecuzione di esami ematochimici o di altri accertamenti non è raccomandata e costituisce un'inappropriatezza diagnostica che comporta una spesa ingiustificata per il sistema sanitario nazionale.**
- **Prima dell'inserimento di uno IUS-LNG si raccomandano una valutazione di esposizione al rischio infettivo e l'esclusione di eventuali anomalie uterine.**

#### Bibliografia

1. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
2. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016). 2016.
3. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65:1-103.
4. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. Third edition 2016. Geneva: WHO; 2016.
5. Istituto Superiore di Sanità, Sistema Nazionale per le Linee guida (SNLG). Consensus Conference 2008. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estroprogestinici in età riproduttiva.
6. Arisi E, Bruni V, Di Spiezio Sardo A, et al. Linee Guida italiane su l'efficacia e l'uso appropriato della contraccezione intrauterina. It. J. Gynaecol. Obstet. 2014; 26:N.4.



#### 4. LA NOTA INFORMATIVA DELL'AIFA SUI CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI

Dopo aver pubblicato due analoghe note nel 2014 e nel 2018, l'AIFA nel gennaio 2019 ha predisposto una nota informativa rivolta ai medici prescrittori, ma anche alle utenti, con precisazioni sui rischi di tromboembolia (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco cardiaco ed ictus) nell'utilizzo di contraccettivi ormonali combinati.<sup>1</sup> In particolare l'AIFA ha inteso informare delle più recenti evidenze concernenti il rischio di trombo-embolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano i COC contenenti EE come estrogeno, e come progestinico il DNG in raffronto con quelli contenenti LNG. Va ricordato che i COC contenenti DNG/EE sono autorizzati sia per la contraccezione ormonale che per il trattamento dell'acne volgare.

L'occasione è stata fornita da una recente meta-analisi di quattro studi osservazionali che ha dimostrato come i COC contenenti DNG/EE fossero associati a un rischio leggermente superiore di TEV rispetto ai COC contenenti LNG/EE. Infatti il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono DNG/EE è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne ogni anno di uso, mentre il rischio annuale

di TEV nelle donne sane che utilizzano un COC contenente LNG/EE è stimato in 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne per anno. La combinazione di EE con altri progestinici presenta dei valori intermedi di rischio. In raffronto il rischio annuale di TEV in donne sane che non utilizzano un contraccettivo ormonale combinato è stimato a 2 casi di TEV per 10.000 donne per anno (Tab. 1). Non sono ancora disponibili dati definitivi sul rischio di trombosi venosa nelle donne che utilizzano combinazioni contenenti l'estrogeno naturale (17 beta estradiolo, estradiolo valerato).

Va tenuto presente che il rischio di TEV con COC è più basso di quanto avvenga in gravidanza e nel post parto.

È compito del medico prescrittore essere a conoscenza delle informazioni più aggiornate sui medicinali che prescrive e delle raccomandazioni più recenti per individuare con la donna utilizzatrice il tipo di COC più adeguato alle sue esigenze. Deve in ogni caso tenere presente che il rischio di TEV è più elevato durante il primo anno di uso di qualsiasi COC o quando se ne ricominci l'utilizzo dopo

**Tabella 1. Rischio di TEV con i contraccettivi ormonali combinati**

Progestinici COC (combinati con etinilestradiolo, se non specificato)	Rischio relativo verso Levonorgestrel	Incidenza stimata (per10.000 donne/anno di utilizzo)
<b>Non in gravidanza, non utilizzatrici</b>	-	2
<b>Levonorgestrel</b>	Riferimento	5-7
<b>Norgestimato/Noretisterone</b>	1,0	5-7
<b>Dienogest</b>	1,6	8-11
<b>Gestodene/Desogestrel/Drospirenone</b>	1,5-2,0	9-12
<b>Etonogestrel/Norelgestromina</b>	1,0-2,0	6-12
<b>Clormadinone/Nomegestrolo acetato (E2)</b>	DC	DC

E2: 17 beta estradiolo/estradiolo valerato; DC: dato non disponibile (Fonte: Nota AIFA, 2019)

una sospensione di 4 o più settimane, e che il rischio di TEV è anche più elevato in presenza di fattori di rischio personali, che possono evolvere nel tempo. Ne consegue che il rischio individuale deve essere rivalutato periodicamente.

Purtroppo, una percentuale significativa di eventi tromboembolici non è preceduta da segni o sintomi evidenti che possano allertare la donna.

Comunque, i benefici associati all'utilizzo di un COC superano il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne.

La decisione di prescrivere un COC deve sempre tenere conto dei fattori di rischio individuali di ciascuna donna, in particolare quelli più direttamente correlati alla TEV o facilitanti la TEV (immobilità prolungata, interventi chirurgici, fratture, ecc.), del rischio di TEV tra i diversi COC, e delle esigenze non esclusivamente anticoncezionali della donna. In questo aiuteranno anche i MEC-WHO.<sup>2</sup>

L'AIFA ha inoltre predisposto una lista di controllo per i prescrittori di COC, con una serie di considerazioni cliniche pratiche da utilizzare sempre e comunque ad ogni controllo.<sup>3</sup>

## Raccomandazioni

**I medici prescrittori devono tenere presente la lista di controllo AIFA durante ogni consulenza contraccettiva e devono:**

- 1. sensibilizzare la donna sui segni e sui sintomi di tromboembolismo venoso (TEV) e di tromboembolismo arterioso (TEA), che devono essere descritti dettagliatamente prima della prescrizione di un COC.**
- 2. sottolineare la necessità di un controllo al minimo sospetto.**
- 3. suggerire la necessità di rivalutare i fattori di rischio individuali con regolarità (età, fumo, sovrappeso, ecc.).**
- 4. ricordare che per la maggior parte delle donne i benefici della COC superano di gran lunga i possibili rischi.**

## Bibliografia

1. Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinati. 2 Gennaio 2019. AIFA. Disponibile su: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
2. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
3. AIFA. Lista di controllo per i prescrittori - COC. 2 Gennaio 2019. AIFA. Disponibile su: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

## 5. BENEFICI EXTRA-CONTRACCETTIVI DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE

### 5.1 Introduzione

L'inibizione dell'ovulazione, nonché alcune caratteristiche specifiche per taluni componenti ormonali, conferiscono alla contraccezione ormonale numerosi benefici extra-contraccettivi (Fig. 1).

Tali benefici sono poco noti alla gran parte delle donne, informate invece, spesso in maniera allarmistica e superficiale, solo dei rischi connessi all'uso dei CO. In realtà, l'insieme dei vantaggi che si possono ottenere da una contraccezione di lunga durata in assenza di controindicazioni crea un rapporto rischi/benefici assolutamente favorevole.

#### Raccomandazione

- Il medico durante il counselling dovrebbe

sempre informare dei benefici extracontraccettivi della CO.

### 5.2 Dismenorrea

La dismenorrea primaria (in assenza di cause organiche) è presente solo quando si sia verificata l'ovulazione ed è legata ad un'aumentata produzione di prostaglandine (PG). La sintesi di PG a livello endometriale è modulata dal progesterone e aumenta quando i livelli ematici di questo ormone crollano in fase premestruale. I contraccettivi ormonali, abolendo la ciclicità ovarica, contrastano i meccanismi alla base dell'aumentata liberazione di PG. Inoltre, la riduzione della quantità del flusso mestruale e delle PG prodotte a livello endometriale, causa una riduzione del dolore legato alle contrazioni uterine.<sup>1</sup> Tutti i contraccettivi ormonali

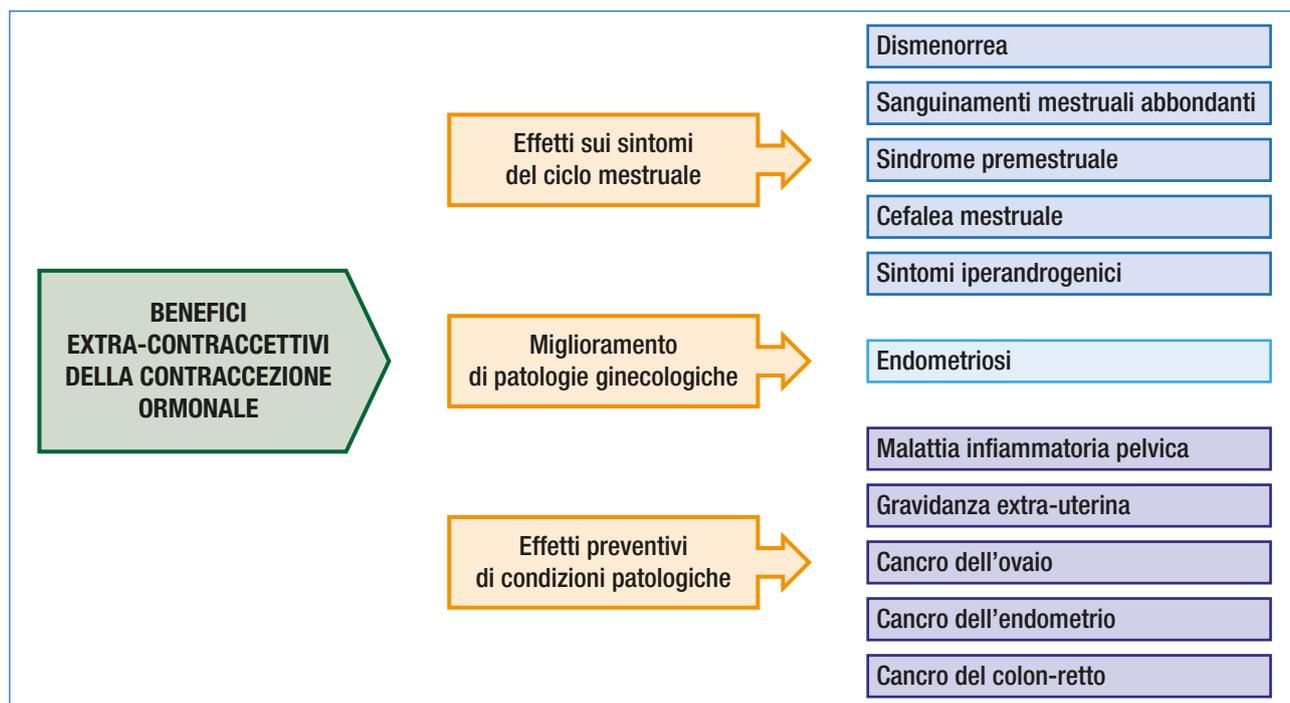


Figura 1. Sintesi dei benefici extra-contraccettivi della contraccezione ormonale

hanno effetto positivo sulla dismenorrea. In particolare, i COC contenenti CMA riescono a indurre un miglioramento o una remissione dei sintomi anche in donne che con altri COC continuavano a riferire dismenorrea, probabilmente grazie alla particolare capacità di questo progestinico di sopprimere direttamente le ciclo-ossigenasi.<sup>2</sup>

### **Raccomandazione**

- **La dismenorrea è significativamente ridotta dall'uso dei CO. Nei casi resistenti, si raccomanda l'utilizzo di COC contenenti CMA, per l'effetto diretto di questo progestinico sulla sintesi delle PG.**

## **5.3 Sanguinamenti mestruali abbondanti**

Il sanguinamento mestruale abbondante, una delle cause più frequenti di anemia, interessa dal 5 al 10% delle donne. Quando non legato a cause organiche, è generalmente dovuto ad uno squilibrio tra estrogeni e progesterone.<sup>3</sup> I contraccettivi ormonali riducono sensibilmente i sanguinamenti mestruali, sia correggendo tale squilibrio, sia per gli effetti antiproliferativi che il progestinico esercita sull'endometrio. Una recente revisione sistematica della letteratura ha rilevato un'efficacia dei contraccettivi ormonali superiore a quella del placebo, dell'acido tranexamico e dei progestinici somministrati per 2 settimane ogni ciclo ed inferiore solo a quella dei IUS-LNG e dell'ablazione endometriale. I nuovi contraccettivi con l'estrogeno naturale sembrano più efficaci di quelli contenenti EE.<sup>4</sup>

### **Raccomandazione**

- **Tutti i contraccettivi ormonali riducono l'entità del sanguinamento mestruale. Quelli dimostratisi più efficaci nei confronti dei**

**sanguinamenti mestruali abbondanti sono gli IUS-LNG e la COC a base di E2/DNG.**

## **5.4 Sindrome premestruale**

La sindrome premestruale (PMS), che può interessare fino al 30-40% delle donne in età riproduttiva, ha un'eziopatogenesi ancora poco nota, in cui però giocano sicuramente un ruolo le fluttuazioni cicliche degli ormoni ovarici e la loro modulazione sull'azione di neurotrasmettitori e neurosteroidi nel sistema nervoso centrale. Numerosi studi hanno evidenziato una prevalenza significativamente più bassa della PMS nelle utilizzatrici di COC, a prescindere dal tipo di contraccettivo. Alcuni COC sembrano però più efficaci: la combinazione EE 30mcg/DRSP 3 mg, verosimilmente grazie anche alle proprietà antimineralecorticoidi del DRSP, e la combinazione E2/NOMAc, probabilmente per un effetto centrale di questo progestinico.<sup>5</sup> Inoltre, l'utilizzo di regimi estesi, in particolare con EE/LNG ha dimostrato grande efficacia rispetto a quelli ciclici.<sup>6</sup>

### **Raccomandazioni**

- **Sebbene tutti i COC si siano dimostrati efficaci nella riduzione o nella risoluzione dei sintomi della PMS, hanno dimostrato maggiore efficacia i COC contenenti EE/DRSP e quelli contenenti E2/NOMAc.**
- **I regimi estesi sono efficaci nel ridurre la sintomatologia e l'incidenza di episodi di PMS.**

## **5.5 Cefalea catameniale**

Si parla di cefalea catameniale quando gli episodi algici compaiono peculiarmente in corrispondenza col sanguinamento mestruale per 2 o 3 cicli consecutivi, ma spesso anche chi soffre di cefalea al di fuori della mestruazione ha una re-

crudescenza durante il ciclo.<sup>7</sup> Il calo estrogenico premenstruale agisce da *trigger* per la cefalea, la cui insorgenza è ritardata dalla somministrazione di estrogeni in questa stessa fase. Numerosi studi hanno dimostrato che l'assunzione continuativa di estrogeni e la stabilizzazione delle loro concentrazioni ematiche, sia attraverso il regime esteso, sia attraverso l'aggiunta di basse dosi di estrogeni durante la pausa di sospensione della pillola, può prevenire l'insorgenza dei sintomi cefalalgici correlati con la mestruazione.<sup>8</sup> Nei casi di emicrania con aura, che costituisce una controindicazione assoluta all'uso dei COC, si è rivelata utile la contraccezione con solo progestinico, che comunque inibisce l'ovulazione e previene il crollo ormonale premenstruale.<sup>9</sup>

### Raccomandazioni

- **La somministrazione di basse dosi di estrogeni nell'intervallo libero, la riduzione della durata di quest'ultimo, nonché i regimi estesi sono risultati efficaci nel ridurre l'incidenza e la gravità della cefalea catameniale.**
- **Nel caso di emicrania con aura (categoria 4 MEC) sono risultati efficaci i contraccettivi a base di solo progestinico.**

### 5.6 Iperandrogenismo

Tutti i COC sono in grado di antagonizzare l'iperandrogenismo per l'effetto sulla secrezione di gonadotropine ipofisarie e per l'effetto degli estrogeni sulla sintesi epatica di *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), che lega gli androgeni circolanti, riducendone la biodisponibilità. Oltre a questi meccanismi generali, l'azione antiandrogenica dei COC è condizionata dal tipo di progestinico, che può agire competendo con gli androgeni circolanti per l'affinità sia con il recettore androgenico sia con l'SHBG. Sono preferibili i COC contenenti pro-

gestinici di terza generazione, quali il CMA, o DNG e DRSP.<sup>10</sup> L'E2 esercita un minore stimolo sulla sintesi epatica di SHBG rispetto ad EE.<sup>11</sup>

### Raccomandazione

- **Per correggere le manifestazioni di iperandrogenismo è preferibile l'utilizzo di COC contenenti progestinici quali CMA, DRSP o DNG.**

### 5.7 Endometriosi

Il trattamento medico dell'endometriosi si basa sull'inibizione dello stimolo alla proliferazione dell'endometrio ectopico. Tale condizione può essere realizzata sia con i contraccettivi a base di soli progestinici, sia con i COC, anche se, idealmente, la POP è preferibile, essendo gli impianti endometriocici estrogeno-sensibili.<sup>12</sup> Numerosi studi hanno comunque dimostrato l'efficacia dei COC, spesso meglio tollerati e di basso costo. L'assunzione continua, limitando i sanguinamenti uterini, è quella col miglior profilo sintomatico rispetto all'assunzione ciclica.<sup>13</sup>

### Raccomandazioni

- **I contraccettivi ormonali inducono uno stato di ipoestrogenismo, efficace nella terapia medica dell'endometriosi.**
- **Al fine di ridurre lo stimolo alla proliferazione dell'endometrio ectopico, si raccomanda la somministrazione di POP o l'adozione di regimi estesi.**

### 5.8 Rischio oncologico

La contraccezione ormonale ha complessivamente un effetto di riduzione dell'insorgenza di tumori, ma questo aspetto viene raramente affrontato nel counselling contraccettivo. Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati dell'*UK Royal College of Ge-*

neral Practitioners' Oral Contraception Study, che hanno analizzato, in un periodo di osservazione di 44 anni, con un totale di 388,505 donne per anno di osservazione, l'incidenza generale di cancro nelle donne abitualmente utilizzatrici di contraccettivi ormonali rispetto alle mai-utilizzatrici: nelle utilizzatrici è stata riportata un'incidenza minore di cancro coloretale (rapporto d'incidenza 0.81; CI 99% 0.66-0.99), di cancro endometriale (rapporto d'incidenza 0.66; CI 99% 0.48-0.89), di cancro ovarico (rapporto d'incidenza 0.67; CI 99% 0.50-0.89), e di tumori linfatici ed emopoietici (rapporto d'incidenza 0.74; CI 99% 0.58-0.94).<sup>14</sup> La riduzione dell'incidenza di cancro endometriale, ovarico e coloretale persiste per almeno 30 anni dalla sospensione della CO.<sup>14</sup>

**a. Tumori dell'endometrio:** l'effetto protettivo è documentato sia per i COC/POP, sia per gli IUS-LNG; l'entità della riduzione del rischio sembra correlata al numero di anni di utilizzo della CO e persiste a lungo dopo la sospensione.<sup>15-16</sup> L'effetto antiproliferativo sull'endometrio indotto dagli IUS-LNG, e di conseguenza l'effetto onco-protettivo, è tale che questo tipo di contraccettivo si è dimostrato più efficace rispetto al progestinico assunto per via orale nel trattamento dell'iperplasia endometriale.<sup>17</sup>

**b. Tumori epiteliali dell'ovaio:** La protezione nei confronti del carcinoma epiteliale dell'ova-

io, il più letale di tutti i tumori genitali femminili, è uno dei più importanti effetti benefici della CO. Anche in questo caso, la riduzione del rischio è proporzionale alla durata dell'utilizzo del contraccettivo, con una riduzione di incidenza fino al 50% in chi fa uso di contraccettivi ormonali per più di 10 anni. La riduzione del rischio, inoltre, persiste per 30 anni dopo la sospensione del trattamento.<sup>18</sup> Anche l'utilizzo prolungato dello IUS-LNG ha dimostrato un effetto protettivo verso il tumore epiteliale ovarico.<sup>16</sup> Nelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, la COC riduce l'incidenza del tumore, tanto che alcuni autori propongono una chemiopprofilassi con COC nelle donne BRCA mutate, anche se resta ancora controverso l'effetto sul rischio di carcinoma mammario.<sup>19</sup>

**c. Tumori del colon-retto:** Diversi studi hanno riportato una riduzione del 20% circa dell'incidenza del carcinoma coloretale nelle utilizzatrici di CO.<sup>20</sup>

Studi epidemiologici su larga scala hanno riportato una riduzione complessiva del rischio di morte per tutte le cause nelle donne che utilizzano/hanno utilizzato CO rispetto a chi non ne ha mai fatto uso (Tab. 1) e, nello specifico, una riduzione del rischio di morte per cancro, nonché per malattia cardiovascolare.<sup>21</sup>

**Tabella 1. Rischio di morte tra "sempre-utilizzatrici" e "mai-utilizzatrici" di contraccettivi orali (mod. da<sup>20</sup>)**

Cause di morte	"Mai-utilizzatrici"		"Sempre-utilizzatrici"		Rischio relativo aggiustato (CI 95%)
	Tasso osservato (n°)	Tasso standardizzato	Tasso osservato (n°)	Tasso standardizzato	
<b>Tutte le cause</b>	462.16 (1747)	417.45	349.62 (2864)	365.51	0.88 (0.82-0.93)
<b>Tutti i tumori</b>	205.29 (776)	194.55	160.16 (1312)	165.45	0.85 (0.78-0.93)
<b>Tutte le malattie circolatorie</b>	132.54 (501)	115.18	93.14 (763)	99.15	0.86 (0.77-0.96)
<b>Coronaropatia</b>	64.02 (242)	57.41	41.02 (336)	42.85	0.75 (0.63-0.88)

### Raccomandazioni

- Il counselling contraccettivo dovrebbe riguardare anche la corretta informazione sulla protezione esercitata dai COC sull'insorgenza di carcinoma dell'endometrio, del carcinoma epiteliale dell'ovaio, del colon-retto e di tumori linfatici ed emopoietici, nonché sulla protezione degli IUS-LNG verso il carcinoma endometriale.
- L'insieme dei vantaggi che si possono ottenere da una CO di lunga durata in donne senza controindicazioni crea un rapporto rischi/benefici assolutamente favorevole a più livelli.

### Bibliografia

1. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;21:762-78.
2. Hanjalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. *Fertil Steril*. 2012;98:1017-22.
3. Ray S, Ray A. *Cochrane Database Syst Rev*. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. 2016;11:CD010338.
4. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009;80:436-44.
5. Witjes H, Creinin MD, Sundström-Poromaa I, et al. Comparative analysis of the effects of norgestrel acetate/17 $\beta$ -estradiol and drospirenone/ethinylestradiol on premenstrual and menstrual symptoms and dysmenorrhea. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20:296-307.
6. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1311-19.
7. Mathew PG, Dun EC, Luo JJ. A cyclic pain: the pathophysiology and treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68:130-40.
8. Sulak P, Willis S, Kuehl T, et al. Headaches and oral contraceptives: Impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007;47:27-37.
9. Nappi RE, Sances G, Allais G, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception*. 2011;83:223-8.
10. Lello S, Primavera G, Colonna L, et al. Effects of two estrogen-progestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24:718-23.
11. Di Carlo C, Gargano V, Sparice S, et al. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:1048-50.
12. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017;107:533-36.
13. Weisberg E, Fraser IS. Contraception and endometriosis: challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Open Access J Contracept*. 2015;6:105-15.
14. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:580.e1-e9.
15. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010;127:442-51.
16. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing Intrauterine System use is associated

- with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study *Gynecol Oncol*. 2018;149:127-32.
17. Orbo A, Vereide A, Arnes M, et al. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG*. 2014;121:477-86.
  18. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122:139-47.
  19. Cibula D, Zikan M, Dusek L, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis, *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1197-207.
  20. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15:489-98.
  21. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010;340:c927.

## 6. IL FOLLOW-UP

### 6.1 Aspetti generali

Tutte le donne che utilizzano metodi contraccettivi dovrebbero sottoporsi a controlli clinici periodici per discutere l'andamento della terapia (es. l'insorgenza di effetti collaterali o di eventuali altre problematiche).

Inoltre la donna deve essere istruita sui comportamenti idonei da tenere durante l'assunzione del contraccettivo: è obbligatorio comunicare ai sanitari ad ogni visita effettuata per qualsiasi motivo l'assunzione del contraccettivo al fine di valutare qualsiasi alterazione dello stato di salute, compresi i farmaci, che potrebbe modificare l'adeguatezza del metodo contraccettivo per un uso sicuro, efficace e continuo.

#### Raccomandazioni

- La donna deve essere avvertita di tornare al controllo in qualsiasi momento per discutere gli effetti collaterali o altri problemi, o se vuole cambiare il metodo utilizzato
- La donna deve essere avvertita di comunicare ai sanitari ad ogni visita effettuata per qualsiasi motivo l'utilizzo del metodo contraccettivo

### 6.2 Contraccettivi ormonali combinati

Nella visita iniziale la donna va informata che non vi è necessità di un controllo clinico prima di 12 mesi. Tuttavia ogni donna va informata che, in presenza di una condizione tra quelle elencate nella tabella di seguito riportata, vi è la necessità di un controllo clinico più o meno ravvicinato in relazione alla problematica emersa.<sup>1</sup>

Se possibile, è utile fornire la prescrizione di

COC fino a dodici mesi, questo per ridurre il rischio di interruzione indesiderata del metodo e limitare la possibilità di una gravidanza indesiderata.

Alcune popolazioni tuttavia potrebbero beneficiare di visite di controllo più ravvicinate, quali ad esempio le adolescenti, o donne con qualsiasi fattore di rischio aggiuntivo ed infine quelle donne che potrebbero presentare una bassa aderenza alla terapia.

Alla visita di controllo va rivalutata la situazione clinica e valutata la pressione arteriosa.

Una revisione sistematica ha mostrato un aumento del rischio relativo del 13% di sviluppare ipertensione dopo ogni 5 anni di assunzione.<sup>2</sup> Poiché l'ipertensione aumenta il rischio di infarto del miocardio ed ictus, una donna che desidera continuare ad usare i COC dovrebbe controllare la pressione sanguigna almeno annualmente.

#### Raccomandazioni

- La donna deve essere invitata al controllo clinico dopo 12 mesi. Non vi è alcuna evidenza che una visita di routine dopo l'inizio della contraccezione ormonale combinata migliori l'uso corretto o continuato. Tuttavia alcune popolazioni potrebbero beneficiare di visite di follow-up più frequenti, quali ad esempio le adolescenti, quelle con determinate condizioni o caratteristiche mediche, quelle con condizioni mediche multiple o donne a rischio di bassa aderenza.
- La donna va avvisata di richiedere un controllo della pressione arteriosa entro sei mesi dopo la prima assunzione.<sup>3</sup>
- Al controllo clinico va valutata la pressione arteriosa.

**Tabella. Condizioni che richiedono una valutazione clinica in donne che assumono COC**

**Sintomi che dovrebbero spingere le donne a consultare urgentemente un medico**

- Dolore, gonfiore e/o arrossamento dei polpacci
- Dolori al torace e/o dispnea e/o tosse e/o emottisi
- Perdita della funzione motoria o sensoriale

**Sintomi chiave che dovrebbero spingere le donne a consultare un medico**

- Nodo mammario, secrezione dal capezzolo, inversione del capezzolo, cambiamenti della cute mammaria.
- Emicrania a nuova insorgenza
- Nuovi sintomi sensoriali o motori nell'ora che precede l'insorgenza dell'emicrania.
- Persistente sanguinamento vaginale atipico

**Nuove diagnosi mediche che dovrebbero spingere le donne a chiedere consiglio medico**

- Ipertensione arteriosa
- Aumento dell'indice di massa corporea ( $>35 \text{ kg/m}^2$ ) (BMI  $>35$ )
- Emicrania o emicrania con aura
- Trombosi venosa profonda o embolia polmonare
- Anomalia della coagulazione del sangue
- Anticorpi antifosfolipidi
- Angina, infarto cardiaco, ictus o malattia vascolare periferica
- Fibrillazione atriale
- Cardiomiopatia
- Mutazione del gene BRCA1-2 o cancro mammario
- Tumore epatico
- Calcolosi della colecisti

### 6.3 Contracezione intrauterina (IUC)

Le donne con dispositivo intrauterino dovrebbero programmare una visita di controllo dopo le prime mestruazioni o 3-6 settimane dopo l'inserimento. Successivamente, la donna dovrebbe essere invitata a tornare solo in caso di problematiche a nuova insorgenza.<sup>4</sup>

Se l'uso di IUS-LNG 20 mcg/die mira anche al trattamento di flussi mestruali abbondanti, le visite di controllo possono essere previste con cadenze più ravvicinate.

Le donne devono essere comunque avvertite di sottoporsi a controllo clinico in qualsiasi momento in caso di dubbi o problemi o disagio.

### Raccomandazione

- La donna deve sottoporsi ad almeno una visita di controllo dopo il ciclo mestruale (dopo 3-6 settimane) a seguito dell'inserimento della IUC.

### 6.4 Contracezione con solo progestinico (POP)

Come già indicato per i contraccettivi ormonali combinati, nella visita iniziale la donna va informata che non vi è necessità di un controllo clinico prima di 12 mesi. Se possibile è utile prescrivere fino a un anno di fornitura di POP al fine di ridurre il rischio di interruzione indesiderata del metodo e un aumen-

to del rischio di gravidanza. Non è richiesta alcuna visita di controllo di routine. Alcune popolazioni tuttavia potrebbero beneficiare di visite di controllo più ravvicinate, quali ad esempio le adolescenti, o donne con qualsiasi fattore di rischio aggiuntivo ed infine quelle donne che potrebbero presentare una bassa aderenza alla terapia.

### Raccomandazione

- La donna deve essere invitata al controllo clinico dopo 12 mesi. Non vi è alcuna evidenza che una visita di follow-up di routine dopo l'inizio della contraccezione ormonale con solo progestinico migliori l'uso corretto o continuato. Tuttavia alcune popolazioni potrebbero beneficiare di visite di follow-up più frequenti, quali ad esempio le adolescenti, quelle con condizioni cliniche complesse o donne a rischio di bassa adesione.

## 6.5 Impianto sottocutaneo

Dopo l'inserimento dell'impianto sottocutaneo, la donna va avvisata che non vi è indicazione ad un controllo clinico prima della scadenza (tre anni). Nelle donne in sovrappeso, è utile un monitoraggio del peso corporeo ed una eventuale sostituzione anticipata dell'impianto.

La donna dovrebbe rilevare la pressione arteriosa in occasione di qualsiasi visita medica o comunque annualmente. Se, durante l'uso del metodo, si dovesse verificare l'insorgenza di ipertensione arteriosa che non risponde adeguatamente alla terapia medica, il trattamento deve essere in-

terrotto. Durante l'utilizzo è probabile che la donna noti dei cambiamenti nelle caratteristiche del sanguinamento mestruale, che non sono prevedibili in anticipo. La valutazione di un sanguinamento vaginale persistente deve essere effettuata su basi appropriate e può comprendere un esame per escludere patologie ginecologiche o gravidanza.

### Raccomandazioni

- Non vi è indicazione ad un controllo clinico di routine prima della scadenza del periodo di efficacia del metodo.
- La donna va avvisata di richiedere un controllo della pressione arteriosa almeno annualmente.
- Il sanguinamento vaginale persistente richiede un controllo clinico.

### Bibliografia

1. Morbidity and Mortality Weekly Report. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013. MMWR 2013;62: No. 5.
2. Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19:1032-41.
3. Cagnacci A, Ferrari S, Napolitano A, et al. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study. Contraception. 2013;88:413-7.
4. Arisi E, Bruni V, Di Spiezo Sardo A, et al. Italian guidelines on the effective and appropriate use of intrauterine contraception. It. J. Gynaecol. Obstet. 2014;26:N.4.

## 7. LA CONTRACCEZIONE DI EMERGENZA

Il termine “contraccezione di emergenza” (CE) si riferisce ai metodi volti a ridurre i rischi di concepimento dopo un rapporto sessuale non protetto (Tab.1).<sup>1</sup> È utilizzabile da ogni donna in età fertile indipendentemente dall'età. La CE rientra nei protocolli di intervento nei casi di violenza sessuale.<sup>2</sup>

La CE ormonale agisce posticipando o bloccando l'ovulazione e dunque impedendo la fecondazione, mentre i dispositivi intrauterini (IUD-Cu) agiscono anche a ovulazione avvenuta, aggiungendo, alla citotossicità del rame per spermatozoi, ovocita e pre-embrione, un'azione di interferenza con l'impianto. Dunque l'inserimento di uno IUD-Cu entro 120 ore dal rapporto non protetto è il metodo più efficace per la CE,<sup>3,4</sup> e deve essere proposto nel counselling, specificandone il meccanismo di azione. Alcuni autori hanno rilevato che anche gli IUS-LNG potrebbero essere una buona scelta per la CE, ma per il momento i dati sono limitati.<sup>5</sup>

Poiché i metodi ormonali agiscono prima dell'ovulazione, inibendola o ritardandola, e poiché non è possibile conoscere con certezza la fase del ciclo in cui si trova la donna, la loro efficacia è strettamente correlata alla tempestività dell'assunzione. Attualmente la CE non rientra nell'elenco dei farmaci della Farmacopea Ufficiale che devono essere obbligatoriamente presenti in farmacia; ciò può essere causa di una non facile reperibilità

del farmaco scelto, con ritardi nell'assunzione che possono avere gravi ricadute sulla efficacia.

In Italia per la CE ormonale possono essere utilizzati, senza obbligo di prescrizione (SOP) per le donne maggiorenti,<sup>6</sup> il LNG, comunemente noto come *pillola del giorno dopo* (1,5 mg in singola dose) e l'Ulipristal Acetato (UPA), comunemente noto come *pillola dei cinque giorni dopo* (30 mg in singola dose). Pur non esistendo motivazioni scientifiche per limitarne l'accesso alle ragazze molto giovani, per le minori di 18 anni esiste l'obbligo di prescrizione.

### Raccomandazioni

- **Nella consulenza per la CE devono essere proposti tutti i metodi contraccettivi, specificando la maggiore efficacia degli IUD-Cu, che hanno anche il vantaggio di garantire una contraccezione sicura nei 5 anni successivi.**
- **Si raccomanda l'assunzione di CE per os prima possibile, in quanto la sua efficacia è strettamente legata alla tempestività dell'assunzione dopo il rapporto non protetto.**
- **L'obbligo di prescrizione della CE esiste solo per le ragazze minorenni.**
- **La prescrizione dei contraccettivi (anche dei contraccettivi di emergenza) alle ragazze minorenni è lecita, in base all'art.2 della legge 194/78.**

**Tabella 1. I possibili metodi per la contraccezione di emergenza disponibili in Italia**

Metodo	Tipo	Dose/uso raccomandato	Indicazioni
<b>IUD medicato al rame</b>	Contraccettivo intrauterino	Una volta esclusa la gravidanza, assicura la contraccezione almeno nei successivi 5 anni	Entro 120 ore (5 giorni) dopo il primo rapporto non protetto in un ciclo
<b>LNG CE</b>	Progestinico	Singola dose di 1,5 mg	Registrato per l'uso entro 72 ore dal rapporto non protetto
<b>UPA CE</b>	SPRM	Singola dose di 30 mg	Registrato per l'uso entro 120 ore dal rapporto non protetto

**Meccanismo d'azione.** LNG e UPA agiscono entrambi ritardando o inibendo l'ovulazione: LNG agisce in qualsiasi momento della fase follicolare, fino all'inizio della salita dell'LH; UPA agisce invece anche dopo il picco dell'LH, fino a poco prima della rottura follicolare.<sup>7</sup> Nessuna delle due sostanze ha effetto dopo l'ovulazione, pertanto non vi è interferenza con il processo dell'impianto e con l'eventuale iniziale sviluppo di una gravidanza.<sup>8</sup>

**Efficacia e sicurezza.** Sebbene LNG abbia dimostrato di essere efficace fino a 96 ore dal rapporto sessuale non protetto, l'intervallo di tempo per cui è registrato come CE è di 72 ore; diversamente, UPA ha dimostrato efficacia ed è registrato come CE nelle 120 ore successive al rapporto sessuale non protetto, ma la sua efficacia si dimezza ogni 12 ore che trascorrono dal rapporto non protetto. L'efficacia di entrambi è comunque legata alla tempestività dell'assunzione dopo il rapporto non protetto. Una metanalisi che ha indagato su sicurezza e efficacia di UPA e LNG ha rilevato, oltre alla analoga sicurezza dei due preparati, maggiore efficacia di UPA: entro le prime 24 ore dal rapporto sessuale non protetto usando LNG si verificano 25 gravidanze su 1000, mentre con UPA questa probabilità scende a 9 su 1000.<sup>9</sup> Anche questo dato deve essere oggetto di informazione.

### Raccomandazioni

- LNG e UPA sono entrambi sicuri e soddisfanno i criteri per la dispensazione SOP.
- LNG è registrato per la CE entro 72 ore dal rapporto non protetto, UPA è registrato per la CE entro 120 ore dal rapporto non protetto.
- L'efficacia di UPA è superiore a quella di LNG (nelle prime 24 ore dal rapporto non protetto 25 gravidanze su 1000 con LNG e 9 su 1000 con UPA).

**Controindicazioni.** Gravi sindromi da malassorbimento o intolleranza severa al lattosio, contenuto in entrambi i preparati, potrebbero ridurre l'assorbimento e dunque l'efficacia contraccettiva. Inoltre alcuni studi hanno suggerito che l'efficacia potrebbe essere ridotta nelle donne sovrappeso o obese; tale effetto sembrerebbe essere più marcato con il LNG,<sup>10</sup> tanto che alcuni hanno suggerito in questi casi di raddoppiarne la dose a 3 mg.

I farmaci utilizzati per la CE ormonale soddisfano i criteri della dispensazione SOP. Tuttavia, le schede tecniche riportano specifiche condizioni nelle quali l'uso non è raccomandato.

### LNG non è raccomandato per:

- **Donne con disfunzione epatica grave;** tuttavia, considerato che la gravidanza costituisce di per se un rischio molto più elevato, si ritiene accettabile l'uso di una singola dose di LNG 1,5 mg.
- **Donne con intolleranza ereditaria al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio galattosio.**

### UPA non è raccomandato per:

- **Donne con intolleranza grave al lattosio o gravi sindromi da malassorbimento**
- **Donne affette da asma severo in terapia con corticosteroidi,** per l'effetto antiglicocorticoide dell'UPA.
- **Donne che allattano:** UPA viene escreto nel latte, e non vi sono dati sicuri circa gli effetti sul neonato. Si raccomanda di non allattare nella settimana che segue l'assunzione del farmaco.<sup>11</sup>

### Raccomandazioni

- La CE ormonale potrebbe avere efficacia ridotta in donne con intolleranza al lattosio o con gravi sindromi da malassorbimento.
- UPA non è raccomandato per donne con asma grave in terapia con corticosteroidi.

- **Le donne che allattano dovrebbero utilizzare LNG per la CE; qualora si utilizzi UPA, l'allattamento deve essere sospeso per una settimana.**

## 7.1 Interazioni farmacologiche

- **Induttori degli enzimi epatici.** L'efficacia potrebbe essere ridotta dall'uso concomitante di induttori enzimatici, fino a 28 giorni dopo la loro sospensione.<sup>12</sup> In tal caso può essere suggerito di raddoppiare la dose di LNG; tale procedura non è invece raccomandata per UPA.
- **Farmaci che aumentano il pH gastrico.** L'esomeprazolo può alterare la farmacocinetica di basse dosi di UPA, con effetti non noti sull'efficacia della CE.
- **Progestinici.** Se assunti nella settimana precedente il rapporto non protetto, da soli o in associazione con estrogeni, possono ridurre l'efficacia di UPA. In questo caso è raccomandato l'uso di LNG.

### Raccomandazioni

- L'uso concomitante di induttori enzimatici può ridurre l'efficacia della CE. In tal caso può essere raccomandato l'uso di una dose doppia di LNG (non UPA).
- Farmaci che aumentano il pH gastrico potrebbero ridurre l'efficacia di UPA.
- Se nella settimana precedente il rapporto non protetto si assumevano progestinici o estro-progestinici, l'efficacia di UPA potrebbe essere ridotta, per cui è raccomandato l'uso di LNG.

**Rischio di gravidanza con rapporti successivi e uso ripetuto in uno stesso ciclo.** Dopo aver assunto LNG o UPA l'ovulazione viene ritardata, e le donne che abbiano ulteriori rapporti non protetti

sono nuovamente a rischio di gravidanza. Pertanto è necessario allertarle, dando contestualmente informazioni sui metodi contraccettivi da utilizzare successivamente.

Non vi sono rischi per la salute connessi con l'uso ripetuto nello stesso ciclo, ma qualora fosse necessario ricorrere nuovamente alla CE si deve tener conto delle possibili interazioni farmacologiche:

- **Se la donna ha già assunto UPA,** nei 5 giorni successivi non deve essere utilizzato il LNG, per le note interazioni con i progestinici;
- **Se la donna ha già utilizzato LNG,** UPA non dovrebbe essere utilizzato nei 7 giorni successivi.<sup>13</sup>

### Raccomandazioni

- **Le donne che abbiano già utilizzato UPA non dovrebbero assumere LNG nei 5 giorni successivi, per la possibilità che l'interazione riduca l'efficacia contraccettiva.**
- **Le donne che abbiano già utilizzato LNG non dovrebbero utilizzare UPA nei 7 giorni successivi, per la possibilità che l'interazione riduca l'efficacia contraccettiva.**

## 7.2 Contraccezione di emergenza durante l'utilizzo di contraccettivi ormonali

**Nell'anno successivo alla scadenza di IUS-LNG o di impianto sottocutaneo:** la possibilità di una gravidanza è estremamente remota.<sup>14</sup>

**Durante l'uso di POP o COC:** il progestinico del contraccettivo potrebbe interferire con UPA, per cui si dovrebbe preferire LNG.

**Inizio o ripresa della contraccezione ormonale dopo la CE.** La possibile interferenza con i progestinici impone di non iniziare o riprendere contraccettivi ormonali prima di 5 giorni dall'assun-

zione di UPA. La CE con LNG permette invece l'inizio o la ripresa immediata della contraccezione ormonale, comunque è necessaria una contraccezione aggiuntiva nei 2-9 giorni successivi (Tab. 2).

### Raccomandazioni

- Nell'anno successivo alla scadenza di IUS-LNG o di un impianto sottocutaneo il rischio di gravidanza dopo un rapporto sessuale non protetto è estremamente remoto.
- Nelle donne che utilizzano POPs o COCs e richiedano CE è raccomandato l'uso di LNG.
- POPs e COCs possono essere ripresi o iniziati immediatamente dopo LNG, mentre

si devono aspettare almeno 5 giorni dopo UPA.

- I CO iniziati dopo la CE ormonale sono efficaci dopo 2-9 giorni (Tab. 2). È raccomandato l'uso ulteriore del condom in questo periodo.

### Raccomandazioni per la scelta del metodo

- Il contraccettivo di emergenza più efficace è lo IUD-Cu.
- L'offerta della CE ormonale varia in relazione al numero di rapporti non protetti e al tempo intercorso tra questi e la richiesta di CE (Tab. 3).

**Tabella 2.** Giorni di contraccezione aggiuntiva necessari dopo l'assunzione di CE ormonale, in relazione ai diversi tipi di contraccettivo, nel caso in cui si inizi o si riprenda la contraccezione ormonale

	Tipo di contraccettivo	Durata minima contraccezione aggiuntiva
Dopo UPA, aspettare almeno 5 giorni prima di iniziare o riprendere un contraccettivo ormonale	Contraccettivi orali combinati (esclusa estradiolo valerato+dienogest 26+2)	7 giorni
	estradiolo valerato+dienogest 26+2	9 giorni
	Anello vaginale a rilascio di estrogeni-progestinici	7 giorni
	POP (pillole a base di solo progestinico)	2 giorni
	Impianto sottocutaneo a rilascio di etonogestrel	7 giorni
<b>Dopo la CE con LNG tutti i tipi di contraccettivo citati nella seconda colonna possono essere iniziati o ripresi immediatamente, con una richiesta di contraccezione aggiuntiva della durata espressa nella terza colonna</b>		

**Tabella 3.** Scelta della CE ormonale in relazione al "timing" e al numero dei rapporti sessuali non protetti

N. rapporti non protetti	"Timing"		
	<72 ore prima	72-120 ore prima	>120 ore prima
<b>Un solo rapporto non protetto</b>	UPA autorizzato e un po' più efficace di LNG	UPA autorizzato ed efficace	CE ormonale non è indicata
	LNG autorizzato ed efficace	LNG non autorizzato ma efficace fino a 96 ore	
<b>Più di un rapporto non protetto</b>	UPA può essere utilizzato se i rapporti si sono avuti fino a 120 ore prima		CE ormonale non è indicata
	LNG può essere utilizzato		

## Bibliografia

1. WHO, Newsroom. Fact sheet. Emergency Contraception. 2 February 2018. Available at: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
2. ECEC. Emergency Contraception: A guideline for service provision in Europe. 2nd edition. 2016. Available at: <http://www.ec-ec.org/wp-content/uploads/2016/05/ECEC-Guidelines-2nd-edition-May2016.pdf>
3. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, et al. The efficacy of intrauterine device for emergency contraception: A systematic review of 35 years of experience. *Human Reprod.* 2012;27: 1994-2000.
4. Turok DK, Sanders JN, Thompson IS, et al. Prevalence for and efficacy of oral levonorgestrel for emergency contraception with concomitant placement of a levonorgestrel IUD: A prospective cohort study. *Contraception.* 2016;83:526-32.
5. Nota Informativa Importante su contraccezione ormonale di emergenza a base di levonorgestrel. AIFA. 10 aprile 2017. Disponibile su: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
6. Determina dell'agenzia italiana del farmaco, 21 aprile 2015. Modifica alla determina 8 novembre 2011, n. 2703, recante: «Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Ellaone (ulipristal)» (GU Serie Generale n.105 del 08-05-2015)
7. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Human Reprod.* 2010;25:2256-63.
8. Berger C, Boggavarapu NR, Menezes J, et al. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system. *Hum Reprod.* 2015;30:800-11.
9. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:555-62.
10. Jatlaoui TC, Curtis KM. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception.* 2016;94:605-11
11. RCP EllaOne, INN-ulipristal acetate. HRA Pharma. Roma, 2017.
12. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Levonorgestrel-containing Emergency Hormonal Contraception: Advice on Interactions with Hepatic Enzyme Inducers and Contraceptive Efficacy. 2016. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safetyupdate/levonorgestrel-containing-emergency-hormonal-contraception-advice-oninteractions-with-hepatic-enzyme-inducers-and-contraceptive-efficacy>
13. Brache V, Cochon L, Duijkers IJM, et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Hum Reprod.* 2015;30:2785-93.
14. Ali M, Akin A, Bahamondes L, et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod.* 2016;31:2491-8.



## PARTE SECONDA - LA CONTRACCEZIONE ORMONALE IN VARI MOMENTI DELLA VITA

### 1. ADOLESCENZA

In età adolescenziale la consulenza contraccettiva richiede tempo ed attenzione particolare per un counselling ampio<sup>1,2</sup> che verifichi e integri le informazioni disponibili, evidenzi comportamenti che possano rendere più difficile una scelta protettiva e ne sostenga invece le motivazioni.

È inoltre indispensabile tenere presente che in questa fascia di età, per i cambiamenti di partner relativamente frequenti e l'uso spesso saltuario del profilattico è elevata la possibilità di acquisire infezioni a trasmissione sessuale. Le modalità di protezione dalle infezioni (modalità di uso del condom, screening infettivologici all'inizio di un nuovo rapporto di coppia) devono far parte della consulenza stessa. Nelle giovanissime o all'inizio di attività sessuale con un partner che non ha effettuato test infettivologici è meglio suggerire una doppia protezione abbinando il condom.

L'utilizzo di contraccettivi al primo rapporto (che è indicatore di attitudine a comportamenti protettivi per la salute) è minore quanto più il soggetto è giovane, la comunicazione intra familiare è scarsa<sup>3</sup> e l'esordio della sessualità non è scelto ma imposto.<sup>4</sup> Poiché è ben noto che situazioni di disagio personale o familiare anche pregresse sono spesso alla

base di comportamenti a rischio in età adolescenziale,<sup>5</sup> è fondamentale raccogliere un'anamnesi più estesa di quella a cui siamo abituati nella nostra pratica clinica per evidenziare non solo elementi di rischio biologico, ma anche indicatori di rischio correlati al contesto psico-relazionale (Tab. 1).

La giovane età non rappresenta, nelle linee guida internazionali, una controindicazione a nessun metodo contraccettivo. Un punto di attenzione su cui i dati disponibili non sono univoci è correlato al probabile rallentamento sull'apposizione di massa ossea (misurato però tramite BMD che è misura surrogata e non espressiva di rischio di frattura) con l'assunzione di estro-progestinici nei primi anni dal menarca. Poiché anche i meccanismi responsabili di questo effetto non sono completamente chiariti non disponiamo di criteri di scelta di dosaggi o di specifiche associazioni con minore impatto.<sup>6</sup>

Le controindicazioni all'impiego dei singoli metodi contraccettivi si applicano anche all'età adolescenziale con gli stessi criteri anamnestici (familiari e personali) e clinici. Sul piano cardiovascolare da valutare in particolare la presenza di episodi tromboembolici in familiari di età inferiore ai 50 anni<sup>7,8</sup>

**Tabella 1. Elementi anamnestici per una valutazione del rischio comportamentale**

- Rischio di infezioni a trasmissione sessuale: precocità del primo rapporto sessuale, numero di partner, inizio di una nuova relazione, coppia non esclusiva, rapporti sessuali a pagamento, incontri dopo contatti on line, sessualità in situazioni "di sballo".
- Caratteristiche della relazione di coppia: sessualità in relazioni casuali, momenti e luoghi di incontro, uso di app per appuntamenti, influenza del partner nella scelta contraccettiva, asimmetria o violenza nella relazione di coppia ...
- Progettualità e risorse personali, stati depressivi, uso compulsivo di internet, livello di autostima, accettazione del proprio aspetto fisico
- Situazione familiare complessa: famiglia monoparentale, malattie materne fisiche o psichiche, violenza assistita, maltrattamento, abuso, deprivazione economica grave.
- Pregresso disturbo del comportamento alimentare (difficoltà all'assunzione di preparati ormonali).

e il possibile riscontro di emicrania con aura. Importante raccogliere elementi legati allo stile di vita (fumo, attività fisica, uso di alcool o di sostanze di abuso, momenti di perdita delle routines giornaliere).

In presenza di sintomi importanti correlati al ciclo, quali la dismenorrea, flussi abbondanti, sintomatologia premestruale o catameniale o di segni cutanei di iperandrogenismo i benefici extra-contraccettivi della CO possono motivare maggiormente all'uso. Va sempre ricordato che l'effetto sui segni di iperandrogenismo non è immediato, ma richiede 4-6 mesi di assunzione prima di manifestarsi in modo evidente.

La valutazione di peso ed altezza è indicata, sono indicate anche la misura della circonferenza vita o del rapporto vita-fianchi nel sospetto di un dismetabolismo e la rilevazione della pressione arteriosa. La visita ginecologica o la richiesta di esami ematochimici non sono requisiti indispensabili alla prescrizione.<sup>9</sup> Accertamenti mirati sull'anamnesi familiare e personale o per mancanza di elementi anamnestici familiari (adozione) possono essere indicati in casi selezionati.

Le società scientifiche europee ed internazionali raccomandano in adolescenza l'impiego preferenziale di metodi LARC, la cui efficacia è indipendente dalle possibilità di errore e di interruzione di uso da parte delle utilizzatrici.

Per ridurre il rischio di abbandono di un contraccettivo dopo averne iniziata l'assunzione è fondamentale descrivere i possibili effetti collaterali (spotting, ipomenorrea...) eventuali rischi e le percentuali di efficacia in maniera comprensibile, anticipare i possibili errori o ostacoli all'uso e chiarire dove e come possono reperire informazioni aggiuntive in caso di necessità. È utile avvisare l'adolescente che l'utilizzo di un contraccettivo ormonale (estro-progestinico, ma ancor di più quello a base di solo progestinico, non escludendo l'impianto e il

sistema intrauterino al LNG a più alto dosaggio) può avere impatto sul tono dell'umore, ma raramente determina una reale depressione. Un altro possibile effetto collaterale, solo parzialmente correlato al precedente, e non prevedibile, è la riduzione del desiderio sessuale, che è però prevalente in soggetti non adolescenti.<sup>10</sup> In soggetti, con predisposizione genetica, che iniziano un estro-progestinico da giovane è frequente una vestibulodinia acquisita<sup>11</sup> che si risolve interrompendone l'assunzione. È importante anche fare emergere le paure relative alla CO, prevalentemente eventuali incrementi di peso corporeo o un presunto rischio di infertilità futura. Indispensabile anche una considerazione sui costi della contraccezione e sulla disponibilità dei genitori ad assumerli.

## Raccomandazioni

- **Per facilitare la scelta e l'adesione ad un metodo contraccettivo è fondamentale un'anamnesi che includa anche la valutazione dei fattori di rischio correlati allo stile di vita ed al contesto relazionale.**
- **La prevalenza elevata di infezioni a trasmissione sessuale in questa fascia di età rende necessario affrontare il tema nella consulenza contraccettiva e suggerire la doppia protezione.**
- **È di fondamentale importanza curare un'informazione ampia sul metodo scelto, comprendente i possibili effetti collaterali e come affrontare eventuali errori di uso o imprevisti.**
- **L'uso di un LARC (contraccezione intrauterina, impianto) ha un'efficacia maggiore e un minor rischio di interruzione, perciò deve essere sempre proposto come opzione, soprattutto in ragazze con difficoltà alle routine quotidiane o con comportamenti a rischio nell'anamnesi.**

### Bibliografia

1. Dei M, Bruni V. La consulenza contraccettiva in adolescenza. Guida alla ginecologia dell'infanzia e adolescenza, cap. 20, Ed. OEO, Firenze, 2016.
2. Dehlendorf C, Krajewski C, Borrero S. Contraceptive Counseling: Best Practices to ensure quality communication and enable effective contraceptive use. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57:659-73.
3. Widman L, Choukas- Bradley S, Noar SM, et al. Parent- adolescent sexual communication and adolescent safer sex behavior: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016;170:52-61.
4. Silverman JG, Mc Cauley HL, Decker MR, et al. A Coercive forms of sexual risk and associated violence perpetrated by male partners of female adolescents. *Persp Sex Reprod Health.* 2011;43:60-5.
5. Gambadauro P, Carli V, Hadlaczky G, et al. Correlates of sexual initiation among European adolescents. *PLoS One.* 2018;13:e0191451.
6. Goshtasebi A, Brajic TS, Scholes D, et al. Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual. A meta-analysis of international prospective controlled studies. *Clin Endocrinol.* 2019;90:517-24.
7. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation.* 2011;124:1012-20.
8. Sindet-Pedersen C, Oestergaard L, Gundlund A, et al. Familial clustering of venous thromboembolism. A Danish Nationwide Cohort Study. *Plos One.* 2016;11:e0169055.
9. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Clinical Guideline: Contraceptive Choices for Young People. 2010. Available at: [www.fsrh.org/](http://www.fsrh.org/)
10. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013;18:27-43.
11. Goldstein AT, Belkin ZR, Krapf JM, et al. Polymorphisms of the androgen receptor gene and hormonal contraceptive induced provoked vestibulodynia. *J Sex Med.* 2014;11:2764-71.

## 2. PREMENOPAUSA

---

### 2.1 Introduzione

Negli ultimi anni di vita fertile la possibilità di gravidanza è ridotta, ma non sono rari concepimenti indesiderati proprio perché il rischio è meno percepito: ciò comporta gravidanze a maggior rischio fetale e materno.

Nelle linee guida internazionali, nessun metodo è controindicato solo in funzione dell'età, ma i contraccettivi ormonali combinati vengono considerati categoria 2 sopra i 40 anni, proprio a sottolineare la necessità di un'attenzione prescrittiva particolare.

### 2.2 L'età, i suoi rischi ed i vari metodi

In questa fascia di età<sup>1</sup> è fondamentale una valutazione attenta del rischio cardio-vascolare (venoso ma anche arterioso) e metabolico (dislipidemia, diabete) tramite storia familiare, anamnesi patologica personale (comprendente emicrania e patologie che determinano uno stato infiammatorio cronico), anamnesi ginecologica (stati ipoestrogenici prolungati) ed ostetrica (preclampsia, parto pretermine, diabete gestazionale) ed infine stile di vita (fumo, sedentarietà, scarso controllo del peso).

È indicata la misura della pressione arteriosa, del BMI e del rapporto vita-fianchi e può essere utile il controllo di esami ematochimici già effettuati dalla donna o la richiesta di esami mirati per una valutazione della situazione cardiovascolare. Tale valutazione può orientare la scelta del contraccettivo tenendo presente che:

- la probabilità, se pur bassa, di stroke ischemico e di ischemia miocardica è correlata soprattutto alla dose di estrogeni utilizzati;<sup>2</sup>

- il rischio di tromboembolismo venoso in soggetti tra i 45 e i 49 anni è stimato intorno a 5.8 casi su 10.000 donne l'anno; l'uso dei COC contenenti 30 o 40 mcg di EE comporta, nella stessa fascia di età, un rischio di 20.8 su 10.000 donne l'anno.<sup>3</sup> Tale rischio è minore riducendo il dosaggio estrogenico, utilizzando associazioni contenenti LNG<sup>4</sup> o, secondo i primi dati disponibili, con estrogeni naturali.<sup>5</sup> La scelta di contraccettivi per via transdermica o intravaginale invece non riduce il rischio di tromboembolismo venoso o arterioso.<sup>6</sup>

Il ricorso alla contraccezione con il solo progestinico (per os o come impianto di ETN) può essere una valida alternativa in soggetti che fumano, con diabete e qualche complicanza vascolare, in presenza di emicrania e di franco sovrappeso. È però da anticipare lo scarso controllo dei sanguinamenti e il minor effetto su eventuali sintomi vasomotori.

La contraccezione intrauterina, se la morfologia uterina la consente, non ha impatto sul rischio cardiovascolare, metabolico e sullo stato infiammatorio sistemico; sono però possibili aggravamenti di emicrania secondari a IUS-LNG.

### 2.3 La contraccezione come terapia

Poiché l'utilizzo anche terapeutico di un contraccettivo è sempre un elemento motivante vanno rilevate le caratteristiche delle mestruazioni (flussi abbondanti) ed i sintomi associati (sintomatologia premenstruale, patologie ad aggravamento catameniale) adeguando la prescrizione.

Altro elemento anamnesticco di rilievo è il riscontro di episodi gravi pregressi o in atto di depressione maggiore. In questo caso sono meno indicati la POP e l'impianto a base di ETN; anche con il

IUS-LNG 20 mg ci sono rare segnalazioni di aggravamento; non abbiamo dati sui dispositivi con minore rilascio di progestinico.<sup>7</sup>

In caso di importante familiarità per osteoporosi o anamnesi di amenorrea ipoestrogenica prolungata o di uso cronico di farmaci con effetto negativo sulla massa ossea, oltre alle indicazioni correlate allo stile di vita, può essere proposto, in caso di richiesta contraccettiva, l'utilizzo di estro-progestinici combinati che sembra correlato ad un migliore mantenimento della massa ossea sia a livello lombare che femorale. Non abbiamo però evidenze che questo effettivamente si traduca in una riduzione di un successivo rischio di frattura.<sup>8</sup>

È importante affrontare le preoccupazioni relative al dubbio di rischi neoplastici associati all'uso di contraccettivi, riportando in modo oggettivo e non frettoloso i dati che abbiamo a disposizione sul rapporto tra uso di CO e tumori,<sup>9-11</sup> sulla riduzione dei benefici a distanza dall'utilizzo e sugli altri fattori soprattutto di stile di vita correlati al rischio di patologia neoplastica. Solo così è possibile facilitare una scelta personale non basata su conoscenze frammentarie e preoccupazioni non motivate.

Non dimentichiamo che anche soggetti in questa fascia di età possono essere a rischio di acquisizione di infezioni a trasmissione sessuale, come è documentato da indagini mirate,<sup>12</sup> e possono essere vittima di situazioni abusive e violente, che, come a tutte le età, comportano oltre ad un rischio di gravidanze indesiderate e di infezioni, gravi ripercussioni sulla salute sia fisica che psicologica della donna.<sup>13</sup>

### Raccomandazioni

- **Fondamentale la valutazione (anamnestica, clinica e laboratoristica) del rischio metabolico e cardio-vascolare prima della scelta di un contraccettivo.**
- **L'uso di un LARC (contraccezione intraute-**

**rina, impianto) ha tendenzialmente poche ripercussioni sugli aspetti vascolari e metabolici.**

- **La prescrizione di un COC deve essere individualizzata privilegiando i preparati con bassi dosaggi di EE abbinati a LNG (per ridurre l'impatto venoso) o con estrogeni naturali; in alternativa può essere proposta la POP.**
- **La situazione uterina, la tipologia della mestruazione e la possibilità di esposizione ad infezioni a trasmissione sessuale possono orientare o meno nell'uso di un sistema intrauterino.**
- **È importante affrontare nel counselling il tema delle ripercussioni del contraccettivo scelto sul rischio neoplastico, che rappresenta una preoccupazione crescente in questa fascia di età.**

### Bibliografia

1. Hardman S M, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res Clin Obst Gyn.* 2014;28:903-15.
2. Roach RE, Heimerhost FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD011054.
3. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ.* 2011;343:d6423.
4. Weill A, Dalichampt M, Raquideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2002.
5. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94:328-39.
6. Tepper NK, Dragoman MV, Gaffield ME, Curtis KM. Non-

- oral combined hormonal contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2017;95:130-9.
7. Merki-Feld GS, Apter D, Bartfai G, et al. ESC expert statement on the effects on mood of the natural cycle and progestin-only contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22:247-49.
  8. Lopez JM, Chen M, Mullins S, et al. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD0098.
  9. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1931-43.
  10. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:580 e1-e9.
  11. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:2228-39.
  12. Darlympe J, Booth J, Flowers P, Lorimer K. Psychosocial factors influencing risk-taking in middle age for STIs. *Sex Transm Infect*. 2017;93:32-8.
  13. Maxwell L, Devries K, Zions D, et al. Estimating the effect of intimate partner violence on women's use of contraception: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118234.

### 3. ALLATTAMENTO AL SENO

Le donne che non allattano possono ovulare già tre settimane dopo il parto, mentre per quelle che allattano ciò può verificarsi circa tre mesi dopo; pertanto è fondamentale affrontare l'argomento già durante le visite ostetriche, o comunque prima della dimissione dal luogo del parto. Il counselling contraccettivo deve combinare le indicazioni dei MEC con altri fattori: tempo intercorso dal parto, allattamento esclusivo o no, amenorrea o meno, frequenza dei rapporti sessuali, stile di vita (fumo, alimentazione, movimento), fattori personali, sociali, culturali o religiosi, nonché eventuali precedenti esperienze con metodi anticoncezionali.<sup>1</sup>

#### Raccomandazioni

- **Dopo il parto è possibile una ovulazione precoce: già dalla terza settimana se la donna non allatta, dopo il terzo mese se la donna allatta.**
- **Una consulenza contraccettiva è consigliabile già in gravidanza od al più tardi alla dimissione dal luogo del parto.**

Ad esclusione del metodo della amenorrea da allattamento (LAM), la contraccezione ormonale suscita perplessità e divieti a volte immotivati, per i possibili effetti sul neonato e sull'allattamento, poichè gli ormoni dei COC vengono escreti nel latte, seppure in minima quantità, non oltre l'uno per cento della dose assunta dalla madre. In teoria, inoltre, l'im maturità metabolica del neonato potrebbe comportare un accumulo di progestinici e di loro metaboliti, anche se nella pratica clinica non è stato descritto nessun danno.<sup>2</sup>

**LAM (Lactational Amenorrhea Method – Metodo della Amenorrea Lattazionale).** I criteri di base sono stati definiti nel 1988 dalla Consensus Conference di Bellagio.<sup>3</sup>

#### Raccomandazione

- **L'efficacia del metodo della amenorrea lattazionale (LAM) è subordinata alla soddisfazione dei criteri della Consensus Conference di Bellagio: primi 6 mesi dal parto, amenorrea e allattamento esclusivo al seno, con intervalli fra le poppate mai superiori alle 6 ore di notte e alle 4 ore di giorno.**

#### 3.1 Contraccezione ormonale di solo progestinico

- **POP e impianto sottocutaneo.** Il DSG contenuto nella pillola in commercio in Italia e l'ETN (che ne è il metabolita attivo) rilasciato dall'impianto sottocutaneo non interferiscono con la lattazione e con lo sviluppo del neonato. L'OMS ne sconsiglia comunque l'uso nelle prime 6 settimane dal parto (categoria 3 WHO-MEC in questo periodo, poi categoria 1), mentre per gli US-MEC è categoria 2 nel primo mese dopo il parto, poi categoria 1, e per gli UK-MEC è sempre categoria 1.
- **Sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUS-LNG).** L'OMS ne sconsiglia l'inserimento nelle prime 4 settimane dopo il parto (categoria 3 WHO-MEC, poi categoria 1); per gli US-MEC è in categoria 1 se viene inserito entro 10 minuti dal secondamento, in categoria 2 nelle successive 4 settimane, poi categoria 1, mentre per gli UK-MEC è in categoria 3 da 48 ore a 4 settimane dopo il parto, poi categoria 1.

#### Raccomandazioni

- **POP e impianto sottocutaneo non interferiscono con l'allattamento, e possono essere utilizzati già dopo 6 settimane dal parto.**

- IUS-LNG possono essere inseriti dopo 4 settimane dal parto.

### 3.2 Contraccezione ormonale estro-progestinica

La COC non deve essere iniziata prima di 3 settimane dal parto per l'elevato rischio trombo-embolico (categoria 4 WHO-MEC); nei primi 6 mesi dal parto va comunque utilizzata con prudenza, solo se non ci sono alternative (categoria 3 WHO-MEC). Dopo 6 mesi dal parto non ci sono invece problemi di utilizzo (categoria 2 WHO-MEC), sempre che la donna non abbia altre condizioni che ne controindichino l'uso.<sup>5</sup>

L'estrogeno può interferire negativamente con la quantità del latte,<sup>6</sup> per cui la contraccezione estro-progestinica dovrebbe essere sconsigliata a donne che abbiano già poco latte, mentre può essere una buona opzione per le donne che vogliono abbandonare gradualmente l'allattamento.

#### Raccomandazioni

- I COC non dovrebbero essere iniziati prima di 3 settimane dal parto, per l'elevato rischio tromboembolico in puerperio.
- I COC non sono raccomandati per le donne che allattano nei primi 6 mesi dal parto.

### 3.3 Contraccezione di emergenza ormonale

- **Nelle prime 3 settimane dal parto** non vi è indicazione all'uso di contraccettivi di emergenza.
- **LNG:** non ha restrizioni (categoria WHO-MEC 1), in quanto non risulta che il passaggio di una modesta quantità di LNG nel latte possa essere dannoso per il neonato.
- **UPA:** si raccomanda di evitare l'allattamento per una settimana,<sup>7</sup> non essendoci studi suffi-

cienti sui possibili effetti sul neonato, anche se Hale inserisce UPA nella categoria di rischio L2, ossia nella categoria dei farmaci "sicuri".<sup>8</sup>

#### Raccomandazioni

- **Non vi è indicazione alla CE nelle prime 3 settimane dal parto.**
- **Non vi sono controindicazioni alla CE con LNG.**
- **Dopo CE con UPA si raccomanda di evitare l'allattamento per una settimana.**

#### Bibliografia

1. FFPRHC Guidance (July 2004). Contraceptive choices for breastfeeding women. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2004;30:181-9.
2. Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception*. 2010;82:17- 37.
3. Kennedy KI, Rivera R, McNeilly AS. Consensus statement on the use of breastfeeding as a family planning method. *Contraception*. 1989;39:477-96.
4. Reinprayoon D, Taneepanichskul S, Bunyavejchevin S, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon) on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device. *Contraception*. 2000;62:239-46.
5. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
6. Tankeyoon M, Dusitsin N, Chalapati S, et al. Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. WHO special programme of research, development and research training in human reproduction task force on oral contraceptives. *Contraception*. 1984;30:505-22.
7. RCP EllaOne, INN-ulipristal acetate. HRA Pharma. Roma, 2017.
8. Hale T. Medications and mothers'milk. A manual of lactational pharmacology. 15th Edition, Hale Publishing Amarillo, Texas (USA). 2012.

## 4. CONTRACCEZIONE POST-IVG

### 4.1 Perché e quando è utile parlare di contraccezione post-IVG

Le donne che vanno incontro a IVG sono sessualmente attive, hanno dimostrato la loro determinazione a non volere figli nel breve periodo, e hanno la concreta possibilità di nuove gravidanze indesiderate.

Spesso, purtroppo, non c'è consapevolezza del rapido ritorno alla fertilità: l'ovulazione avviene infatti nel 75% dei casi entro sei settimane dopo l'aborto, e nel 50% dei casi entro le prime tre settimane.<sup>1</sup> È quindi necessario che il servizio sanitario fornisca tutte le informazioni riguardo alla possibilità di utilizzare un contraccettivo sicuro il più precocemente possibile. Il momento in cui la donna si rivolge al/la ginecologo/a per il documento/certificato per IVG rappresenta certamente la migliore occasione per fornire tutte le informazioni sulla contraccezione sicura, accogliendo ed affrontando eventuali problematiche e resistenze che la donna potrebbe avere sviluppato in passato.

Tutte le linee guida in merito all' IVG raccomandano un'offerta proattiva in ambito contraccettivo, e anche la Legge 194/78, nell'articolo 14,<sup>2-3</sup> raccomanda di fornire informazioni e indicazioni sulla contraccezione sicura, sempre nel rispetto della dignità personale della donna.

Deve essere offerta la possibilità di iniziare la contraccezione contestualmente alla procedura di IVG , proponendo un ventaglio di opzioni tra le quali la donna possa scegliere quella più accettabile per lei e per la coppia. Non c'è nessuna giustificazione per procrastinare l'inizio della contraccezione, se non vi sono state gravi complicazioni dell'intervento.<sup>4,5</sup>

Nel counselling contraccettivo si deve dare particolare attenzione ad alcune fasce di donne "fragili":

- Le **teen-agers**, per le quali i dati dimostrano una incidenza di ricorso all'IVG costante negli ultimi 10 anni e che sappiamo che molto spesso arrivano al primo rapporto poco informate e poco protette. La scelta di portare avanti una gravidanza può risultare molto difficile per le conseguenze estremamente rilevanti sul futuro affettivo, formativo, lavorativo, e spesso le ragazze arrivano a richiedere l'IVG sotto la spinta di forti pressioni familiari. In queste condizioni, il counselling contraccettivo è estremamente delicato, e può essere interpretato dalla ragazza come un'ulteriore forzatura o intromissione nelle sue scelte personali.
- Le donne **immigrate**, che presentano tassi di abortività tripli rispetto alle italiane e sulle quali pesano carenze informative rispetto alla scelta dei contraccettivi e al loro utilizzo, nonché problematiche di natura economica e culturale.
- **Le donne che si sono già sottoposte ad IVG**, che richiedono particolare attenzione sia per il rischio che il fallimento sia legato al cosiddetto "sabotaggio contraccettivo" causato da un partner violento, sia perché l'offerta di un contraccettivo *long acting* in questa fase può essere un atto concreto mirato a prevenire ulteriori ricorsi all'IVG con conseguenze di salute fisica e psichica importanti.<sup>6,7</sup> Nel caso in cui la donna rifiuti comunque l'utilizzo di un contraccettivo nell'immediato post-IVG, si dovrebbe predisporre un appuntamento nel consultorio di riferimento per un controllo e la rivalutazione della scelta.

In tutti i casi in cui si prescrivano CO, la donna deve essere informata della possibilità di sanguinamento nei primi mesi di assunzione; nel caso di sanguinamenti importanti è raccomandata la prescrizione di acido tranexamico o FANS. Nel caso di inserimento di IUC la donna deve essere avvertita della necessità di un controllo dopo circa 30 giorni per la possibilità di dislocazione o espulsione spontanea, che risulta lievemente superiore nell'inserimento contestuale all'IVG.

### Raccomandazioni

- **Parlare di contraccezione del post-IVG rappresenta un utile strumento di informazione e prevenzione che deve essere messo in atto in tutti i momenti del percorso (certificazione, accettazione, dimissione).**
- **La contraccezione ormonale deve essere iniziata il più precocemente possibile.**
- **La donna deve essere informata della possibilità di sanguinamento nei primi mesi, per il cui controllo è raccomandata la prescrizione di acido tranexamico o FANS.**
- **È raccomandato un controllo clinico od ecografico del posizionamento dello IUC ad un mese dall'intervento.**

**Quando iniziare la CO dopo una IVG chirurgica.** È raccomandato l'inizio della contraccezione ormonale contestualmente all'intervento

- **I LARC (IUC e impianto sottocutaneo)** possono essere inseriti contestualmente all'intervento, anche se per gli IUC vi è un rischio lievemente aumentato di espulsione/dislocazione spontanea; ciò può costituire una limitazione, anche in ragione dell'elevato costo iniziale di questi contraccettivi. Alternativamente, l'inserimento può essere procrastinato al momento della visita di controllo. I LARC sono da preferire nelle adolescenti,<sup>8,9</sup> nonché nelle donne che

abbiano maggiore rischio di dimenticanza o nei casi di IVG ripetute, al fine di ridurre i rischi di errore e fallimento;<sup>10</sup> in particolare gli IUS-LNG riducono il rischio di infezioni delle vie genitali superiori e sono da raccomandare per le adolescenti.<sup>11</sup>

- **I SARC** (contraccettivi ormonali short-acting: pillola estro-progestinica o con solo progestinico, anello vaginale, cerotto) devono essere iniziati il giorno stesso dell'intervento, per cui la donna dovrebbe avere la prescrizione al più tardi al momento della dimissione, ma preferibilmente al momento del colloquio per il rilascio del documento/certificato. Laddove sia possibile, almeno la prima confezione dovrebbe essere offerta gratuitamente. Non sono necessari e non si raccomandano esami ematochimici prima della prescrizione.

### Quando iniziare la CO dopo una IVG medica.

Tranne che per gli IUC, la contraccezione ormonale può essere iniziata anche prima che l'aborto si sia verificato

- I SARC (pillola estro-progestinica, pillola con solo progestinico, anello vaginale, cerotto) devono essere iniziati il giorno di assunzione della prostaglandina (misoprostolo o gemeprost) o del mifepristone (RU486); in questo caso però sembra che vi sia una lieve riduzione nell'efficacia della procedura abortiva.<sup>12</sup>
- L'ETN rilasciato dall'impianto sottocutaneo non interferisce con l'azione antagonista del mifepristone; si raccomanda pertanto di inserire l'impianto sottocutaneo al momento della somministrazione del mifepristone.<sup>13</sup>
- Gli IUC, e quindi anche gli IUS-LNG, possono essere inseriti dal momento in cui si sia accertato l'avvenuto aborto.<sup>4</sup>

### Raccomandazioni

- **Nella IVG chirurgica POP e COC (pillola**

estrogeno-progestinica, anello vaginale, cerotto) devono essere iniziati il giorno stesso dell'intervento. Non è raccomandata l'esecuzione di esami ematochimici prima della prescrizione.

- Nella IVG chirurgica IUC e impianto sottocutaneo possono essere inseriti immediatamente dopo l'intervento.
- Nella IVG medica POP e COC (pillola estrogeno-progestinica, anello vaginale, cerotto) devono essere iniziati il giorno di assunzione del misoprostolo.
- Nella IVG medica gli IUC devono essere inseriti solo dopo la diagnosi di avvenuto aborto.
- Nella IVG medica l'impianto sottocutaneo può essere inserito il giorno di assunzione del misoprostolo.

### 4.2 Quali controindicazioni per i singoli metodi contraccettivi

La prescrizione dei contraccettivi ormonali richiede sempre una accurata anamnesi familiare e personale, che permetta di escludere i casi in cui esistono controindicazioni o particolari condizioni di rischio, anche multiple.

Oltre che per le controindicazioni generali del metodo, l'inserimento degli IUC contestualmente alla procedura è controindicato in presenza di complicazioni della IVG, quali perforazione uterina o emorragia grave che abbia determinato un'anemia severa. Non rappresenta invece una controindicazione la positività all'HIV.<sup>10,11</sup>

Nelle donne ritenute a rischio per l'inserimento di IUC è appropriato eseguire un tampone vaginale al momento dell'accettazione. Il dispositivo intrauterino può comunque venire inserito, posticipando il trattamento quando sia pervenuta la risposta.<sup>10,11</sup>

### Raccomandazioni

- Le controindicazioni all'utilizzo della contraccezione post-IVG, non differiscono in modo sostanziale dalle controindicazioni all'utilizzo in altre fasi della vita.
- Gli IUC sono ulteriormente controindicati se la procedura abortiva ha avuto complicanze (perforazione uterina, emorragia grave).

### 4.3 Quali controlli sono necessari dopo contraccezione post-IVG

Si raccomanda di fornire alla donna già in dimissione un appuntamento presso il consultorio di riferimento per una valutazione e un bilancio della accettabilità del metodo. Nel caso di pillola, anello e cerotto è utile eseguire un controllo dopo tre mesi, mentre nel caso degli IUC è utile un controllo dopo un mese, per la verifica del corretto posizionamento. In questa occasione si valuteranno eventuali disturbi e/o effetti collaterali predisponendo ulteriori controlli se necessari.

Eventuali resistenze alla continuazione del contraccettivo devono essere discusse con la donna ed è necessario trovare risposte organizzative che la accompagnino e la sostengano il meglio possibile nel suo percorso, ricordando gli aspetti positivi dell'uso di un contraccettivo ed i rischi del non-uso.

### 4.4 Raccomandazioni in merito agli aspetti organizzativi

L'accessibilità dei servizi e la continuità dei percorsi sono fondamentali per garantire l'aderenza alla contraccezione post-IVG.<sup>14</sup> Sarebbe opportuno, attraverso politiche regionali realmente indirizzate alla promozione della salute riproduttiva, garantire la gratuità dei contraccettivi sicuri, come già è accaduto in alcune Regioni. Tali politiche, riducendo

il ricorso all'IVG, otterrebbero un bilancio costi-benefici assolutamente favorevole e promuoverebbero la diffusione dell'utilizzo dei metodi contraccettivi più sicuri.

È inoltre fondamentale la formazione degli operatori, che talvolta oppongono forti resistenze alla contraccezione post-aborto per scarsa conoscenza, scarsa esperienza e timore di possibili complicanze legate alla difficoltà di eseguire esami prima della prescrizione. Tali esami, entrati purtroppo nella routine prescrittiva, non hanno alcuna giustificazione di evidenza scientifica e non sono raccomandati; essi costituiscono una grave inappropriata nonch  un ingiustificato spreco di risorse per il Servizio Sanitario Nazionale.

## Raccomandazioni

- **La continuit  dei percorsi e dei servizi   fondamentale per garantire l'aderenza alla contraccezione post-IVG. La gratuit  della contraccezione   un ulteriore elemento di fondamentale importanza.**
- **L'accessibilit  ai servizi di tutela della salute riproduttiva con percorsi facilitati e dedicati garantisce la sicurezza e il supporto alla donna in termini di salute fisica e psichica nel percorso post-aborto.**
- **Dovrebbero essere predisposti programmi di formazione per gli operatori spesso frenati nella prescrizione da preoccupazioni di natura medico-legale che non hanno alcun riscontro scientifico.**

## Bibliografia

1. World Health Organization. Postabortion family planning: a practical guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 1997.
2. The care of women requesting induced abortion (Evidence-based Clinical Guideline No. 7). RCOG. London, 2011, 3<sup>rd</sup> edition.
3. National Abortion Federation. Clinical Policy Guidelines for Abortion Care. Washington DC. NAF, 2018.
4. Legge 22 Maggio 1978, n. 194: Norme per la Tutela Sociale della maternit  e sull'interruzione volontaria della gravidanza. (GU n. 140 del 22-5-1978).
5. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
6. Mittal S. Contraception after medical abortion. *Contraception*. 2006;74:56-60.
7. Prise en charge de l'interruption volontaire de grossesse jusqu'  14 semaines. ANAES. Paris, 2001, rev 2010.
8. Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternit  e per l'interruzione volontaria di gravidanza L. 194/78 (Ottobre 2014). Disponibile su: [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)
9. Adolescent and Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. ACOG. Committee Opinion, n. 539. 2012 (reaffirmed 2014).
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Long acting reversible contraception (update) (NICE Clinical Guideline 30). 2014. Available at: [www.rcog.org.uk](http://www.rcog.org.uk).
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 121: Long-acting reversible contraception: Implants and intra uterine devices. *Obstet Gynecol*. 2011;118:184-96.
12. World Health Organization. Medical management of abortion. Geneva. 2018.
13. Roe AH, Bartz D. Contraception after surgical and medical abortion: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72:487-93.
14. Postabortion Care Consortium. Essential elements of abortion care: an expanded model. PAC in Action. 2002. No. 2, Special Supplement.



## PARTE TERZA - LA CONTRACCEZIONE ORMONALE E LA PATOLOGIA

### 1. CEFALEA ED EMICRANIA

La gran parte delle donne affette da cefalea, in assenza altri fattori di rischio, può utilizzare la contraccezione ormonale, sia a base di solo progestinico, sia COC (categoria 1-2 dei MEC). Va peraltro sottolineato come alcune forme di cefalea primaria possano giovare dell'uso dei contraccettivi ormonali, soprattutto le forme catameniali.<sup>1</sup>

Il problema si pone nelle donne emicraniche.

L'emicrania è una cefalea primaria episodica altamente invalidante in cui si sovrappongono con varia intensità sintomi neurologici, gastrointestinali, neurovegetativi (pallore, nausea, vomito, foto-fobia, altro), talora con aura. È una condizione con alta prevalenza nel sesso femminile (3 vs 1), con spiccata familiarità, che interessa oltre il 20 % delle donne.<sup>2</sup> Questa condizione aumenta l'incidenza e la relativa mortalità di infarto miocardico, stroke, ed altri disturbi vascolari.

Nelle donne con emicrania la presenza di sintomi focali (aura) costituisce una controindicazione assoluta alla contraccezione combinata estro-progestinica (categoria 4 dei MEC), ma non alla contraccezione con solo progestinico, categoria 2 per l'inizio della contraccezione, categoria 3 per la continuazione nel caso che l'emicrania compaia in corso di contraccezione ormonale con solo progestinico.

In assenza di aura, ma in presenza di fattori di rischio (l'età oltre i 35 anni ed il fumo di sigaretta), la COC è controindicata (categoria 3-4 dei MEC), mentre non lo è quella con solo progestinico, che è in categoria 1-2 dei MEC.<sup>3-6</sup>

L'utilizzo di ormoni (in particolare per la contraccezione, ma anche per la terapia sostitutiva in menopausa) può causare la comparsa di una cefalea secondaria.

In tal caso vanno distinti almeno due tipi di cefalea secondaria.<sup>2</sup>

Il primo è quello strettamente conseguente all'utilizzo degli ormoni, che compare ex novo o peggiora dopo l'inizio della contraccezione ormonale; in questo caso la continuazione è sconsigliata.

Il secondo tipo è quello legato alla carenza estrogenica conseguente alla sospensione periodica del contraccettivo combinato (pillola, anello, cerotto). In questi casi, per ridurre od eliminare il problema, può essere utile aggiungere, nei giorni di intervallo libero, una modesta quantità di estrogeni, per via orale o per via transdermica. In alternativa si può ridurre il numero dei giorni di intervallo da 7 a 4 o 2, oppure ancora si possono suggerire cicli estesi, senza intervalli.<sup>7</sup>

#### Raccomandazioni

- **La maggior parte delle donne che soffrono di cefalea può utilizzare la contraccezione ormonale, sia combinata che a base di solo progestinico.**
- **L'emicrania con sintomi focali, o senza aura ma con altri fattori di rischio, in particolare età superiore ai 35 anni e abitudine al fumo di sigaretta, è una controindicazione alla COC, ma non alla POP.**
- **La comparsa di emicrania "da sospensione" non è una controindicazione all'uso dei COC, e può essere trattata con l'aggiunta di piccole dosi di estrogeno nell'intervallo libero, o con la riduzione della durata dell'intervallo, o con l'adozione di regimi estesi.**
- **La comparsa di emicrania o l'aggravamento di una emicrania preesistente durante l'as-**

**sunzione dei contraccettivi ormonali costituisce una controindicazione alla continuazione del metodo.**

## **Bibliografia**

1. Calhoun A. Combined Hormonal Contraceptives: Is It Time to Reassess Their Role in Migraine? *Headache*. 2012;52:648-60.
2. Terreno E, Martella S, Sances G, et Al. Strategie di contraccettazione ormonale nella paziente con cefalea. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica*. 2015;9:7-14.
3. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
4. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016)*. 2016.
5. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-103.
6. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, et Al. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *The Journal of Headache and Pain*. 2013;14:66.
7. Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception*. 2009;79:350-5.

## 2. DISABILITÀ

### 2.1 Introduzione

Negli ultimi anni le Nazioni Unite e varie agenzie sanitarie hanno sottolineato che i bisogni dei soggetti con disabilità in tema di salute riproduttiva, comprendendo anche la consulenza contraccettiva, sono quasi sempre disattesi.<sup>1</sup> Si stima che circa tre adulti su 100 (e una percentuale lievemente maggiore di adolescenti) siano affetti da disabilità fisica o psichica, quindi il numero di soggetti vulnerabili in età fertile è significativo. Sia i familiari che gli educatori e gli operatori sanitari tendono a non prendere in considerazione la sessualità dei soggetti disabili e a sottostimare la loro possibilità di relazioni affettive. È inoltre noto che le adolescenti con lievi disabilità intellettive e difficoltà di apprendimento tendono ad avere maggiori comportamenti a rischio rispetto alle loro coetanee.<sup>2</sup> È perciò importante che adolescenti disabili abbiano delle proposte di educazione sessuale mirate ai loro bisogni e che ci siano dei riferimenti per chi si prende cura di loro. Infine sono fondamentali momenti di counselling (Tab. 1) aperti ai temi della sessualità e finalizzati a rispondere ad un eventuale bisogno contraccettivo.

### 2.2 La valutazione del ciclo mestruale

L'anamnesi mestruale è indicata anche per valutare la possibilità di intervenire su sintomi premenstruali (cefalea, crisi epilettiche, auto-aggressività, disturbi psicotici...) o di effettuare una soppressione mestruale tramite un contraccettivo a regime esteso, quando la gestione della mestruazione è difficile.<sup>3</sup> Ricordiamo che anche le alterazioni mestruali sono più frequenti per iperprolattinemia iatrogena, quadri di ipogonadismo associati o di dismetabolismo e richiedono comunque un inquadramento diagnostico.

### 2.3 I rischi fisici e psichici

I soggetti con disabilità soffrono più frequentemente di altre condizioni mediche, quali diabete, sovrappeso, cardiopatie, disturbi endocrini che comportano anche un rischio maggiore in gravidanza.<sup>4</sup> È stato stimato che in oltre il 30% dei soggetti disabili sia presente una epilessia non diagnosticata.

È noto che tutte le situazioni di immobilizzazione prolungata si associano ad un maggior rischio

**Tabella 1. Elementi anamnestici per un counselling contraccettivo efficace**

- Valutazione del ritmo e della tipologia di mestruazione e delle necessità di gestione dei sanguinamenti (igiene, aggravamenti dei sintomi premenstruali, dismenorrea...)
- Indagare comorbidità
- Terapie in corso (in particolare antiepilettici)
- In caso di disabilità fisica, valutare la capacità e l'entità del movimento
- Considerare il probabile deficit di massa ossea associato
- Anamnesi sessuale. Evidenziare eventuali situazioni abusive
- Conoscenze e consapevolezza della persona interessata in tema di sessualità
- Opinioni dei familiari e/o degli operatori che sono a contatto con la ragazza o la donna disabile
- In caso di disabilità psichica, valutare la capacità di consenso del soggetto interessato agli atti medici

tromboembolico correlato a stasi venosa, danno endoteliale, alterazioni di fattori coagulativi, e che tale rischio è aggravato dall'età. Nei soggetti con spasticità dalla nascita o dalla prima infanzia sono state dimostrate delle modifiche acquisite dei capillari venosi agli arti inferiori che riducono il rischio rispetto a chi ha una lesione midollare acquisita o un'immobilità acquisita in modo acuto.<sup>5</sup> Da ricordare che, anche in assenza di deficit motorio, alcune situazioni cliniche come la sindrome di Klippel Tranaunay, possono comportare un rischio venoso aumentato per la presenza di malformazioni del sistema vascolare.

Un deficit di massa ossea è molto diffuso in soggetti disabili per molteplici fattori causali: scarsa mobilità, sottopeso o sovrappeso, scoliosi, deficit di vitamina D, farmaci che determinano ipo-estrogenismo o agiscono sul turnover osseo, determinanti genetici di deficit di apposizione ossea. È importante quindi scegliere contraccettivi con azione positiva sul mantenimento della massa ossea.

## 2.4 La sessualità

Soggetti con disabilità hanno una prevalenza maggiore di incontri con partner dello stesso sesso e di episodi di coercizione sessuale. Bisogna poi avere sempre presente che la possibilità di essere vittima di violenza e di abusi sessuali è particolarmente elevata tra i soggetti con disabilità fisica (in modo particolare se con difficoltà di linguaggio) e ancor più con disabilità psichica.<sup>6</sup> Si tratta infatti di persone più vulnerabili per l'inevitabile dipendenza da altri, il forte desiderio di relazioni, una certa ingenuità (in particolare riguardo a contatti online), la mancanza di conoscenze sulla sessualità e spesso la difficoltà a decodificare il non verbale e conseguentemente le espressioni e le intenzioni altrui. Questo può portare anche a rischi non previsti di

gravidanza o di acquisizione di malattie a trasmissione sessuale.<sup>7</sup>

## 2.5 La scelta contraccettiva

La scelta contraccettiva, sempre tenendo presente la possibilità e necessità di un consenso, può orientarsi privilegiando i metodi LARC; in particolare ci sono ampie esperienze dell'uso di IUS-LNG anche in soggetti molto giovani, il che consente anche un buon controllo dei sanguinamenti mestruali.<sup>8,9</sup> In assenza di controindicazioni specifiche o di interazioni farmacologiche, in accordo con le indicazioni delle linee guida per le eventuali comorbidità, possono anche essere scelti preparati ormonali sistemici (estro-progestinici e progestinici) verificando che sia possibile un'assunzione regolare nel tempo.

### Raccomandazioni

- **Non trascurare i bisogni contraccettivi dei soggetti disabili.**
- **Valutare comorbidità, trattamenti in corso, rischio venoso da immobilizzazione, capacità di adesione al metodo.**

### Bibliografia

1. Jaramillo Ruiz F. The Committee on the Rights of Persons with Disabilities and its take on sexuality. *Reprod Health Matters*. 2017;25:92-103.
2. Palfiova M, Veselska ZD, Bobakova D, et al. Is risk-taking behaviour more prevalent among adolescents with learning disabilities? *European Journal of Public Health*. 2016;27:501-6.
3. Quint EH, O'Brien RF. Menstrual management for Adolescents with disabilities. *Pediatrics*. 2016;38:e20160295.
4. lezzoni LI, Wint AJ, Smeltzer SC, Ecker JL. General health conditions, and current pregnancy among US women with and without chronic physical disabilities. *Disability and Health Journal*. 2014;7:181-8.

5. Gaber TA. Significant reduction of the risk of venous thromboembolism in all long-term immobile patients a few months after the onset of immobility. *Med Hypotheses*. 2005;64:1173-6.
6. Byrne G. Prevalence and psychological sequelae of sexual abuse among individuals with an intellectual disability: A review of the recent literature. *J Intellect Disabil*. 2018;22:294-310.
7. Holdsworth E, Trifonova V, Tanton C, et al. Sexual behaviours and sexual health outcomes among young adults with limiting disabilities: findings from third British National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *BMJ Open*. 2018;8:e019219.
8. Hillard PJ. Menstrual suppression with the levonorgestrel intrauterine system in girls with developmental delay. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25:308-13.
9. Kirkham YA, Allen L, Kives S, et al. Trends in menstrual concerns and suppression in adolescents with developmental disabilities. *J Adolesc Health*. 2013;53:407-12.

### 3. TROMBOFILIA

Tutte le linee guida raccomandano una attenta anamnesi familiare e personale per l'individuazione dei fattori di rischio tromboembolico congeniti e acquisiti.<sup>1-5</sup>

La contraccezione ormonale a base di solo progestinico non incide in modo significativo sul rischio di tromboembolismo venoso (TEV), ad eccezione delle iniezioni deposito di MAP.<sup>6</sup> La contraccezione ormonale combinata è associata invece ad un aumentato rischio di TEV,<sup>7</sup> di entità diversa in relazione al tipo e al dosaggio dell'estrogeno, nonché al progestinico associato. L'entità del rischio è strettamente correlata anche a fattori individuali, quali età e peso corporeo.<sup>8-10</sup>

Il medico ha il dovere di informare la donna dei possibili rischi e dei segni clinici di sospetto per patologia tromboembolica.<sup>11</sup>

Le donne portatrici di mutazioni trombofiliche dei fattori della coagulazione (come deficit di antitrombina III, fattore V di Leiden, mutazione G20210A della protrombina, deficit di proteina C, deficit di proteina S)<sup>12</sup> hanno un rischio aumentato di tromboembolismo, confermato da una recente metanalisi.<sup>8</sup>

Tutti i MEC controindicano l'uso dei COC nelle donne portatrici di polimorfismi dei fattori della coagulazione, ma nessuno ne raccomanda lo screening, né sono raccomandati altri test ematici prima della prescrizione dei COC.

La familiarità (soprattutto parenti di primo grado o fratelli e sorelle che abbiano avuto episodi di tromboembolia o patologie correlate prima dei 50 anni, v. nota AIFA) costituisce di per sé una controindicazione, pur non essendo valutata nello stesso modo nei diversi MEC (UK-MEC conferisce categoria 3 se parenti di primo grado di età inferiore a 45 aa, e categoria 2 se parenti di primo grado di età superiore o uguale a 45 aa). Essendo la COC controindicata non vi è motivo di ricercare le mutazioni trombofi-

liche anche nelle donne con anamnesi familiare o personale positiva per patologia tromboembolica, in assenza di altre valutazioni che attengono alla peculiarità di ogni singolo caso.<sup>14</sup>

Alcune condizioni acquisite determinano inoltre uno stato trombofilico (LAC, anticorpi antifosfolipidi, fattore VIII, iperomocisteinemia). Il rischio connesso a tali fattori è variabile, maggiore per i primi tre e minore per l'iperomocisteinemia.<sup>1</sup>

In particolare la positività per anticorpi antifosfolipidi richiede una valutazione con stratificazione di rischio (persistenza, titolo, tripla positività) prima della prescrizione di contraccettivi ormonali, anche se con solo progestinico.<sup>3</sup>

Possibili alternative valide in questo gruppo di donne a rischio potrebbero essere: IUS-LNG, IUD-Cu.<sup>9,13</sup>

#### Raccomandazioni

- **È raccomandata una attenta anamnesi familiare e personale per la individuazione di fattori di rischio tromboembolico.**
- **La contraccezione con solo progestinico non aumenta significativamente il rischio tromboembolico di base di ciascuna donna.**
- **Non sono raccomandati test di screening per la valutazione della coagulazione del sangue, né test genetici di trombofilia prima della prescrizione dei COC.**
- **La familiarità (parenti di primo grado con episodio tromboembolico prima dei 50 anni) è una controindicazione all'utilizzo dei COC; in assenza di altre motivazioni specifiche, non vi è indicazione alla esecuzione di test genetici in queste donne.**
- **La presenza di polimorfismi dei fattori della coagulazione è controindicazione alla COC; non alla POP.**

- **La presenza di LAC e altri anticorpi anti-fosfolipidi costituisce un fattore di rischio tromboembolico che di solito controindica la COC.**

### Bibliografia

1. Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), ISS. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeni-progestinici in età riproduttiva. Conferenza Nazionale di Consenso. Roma, 2008.
2. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
3. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016). 2016.
4. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65:1-103.
5. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders. Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Annales d'Endocrinologie*. 2012;73:469-87.
6. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism. *Contraception*. 2016;94:678-700.
7. deBastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;3:CD010813.
8. van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1-11.
9. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal Contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890-99.
10. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhost FM, Vandebroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921-29.
11. Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinati. 2 Gennaio 2019. AIFA. Disponibile su: [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
12. Bertini M, Agostini PF, Bondanini F, et al. Linee guida SIPMeL per la ricerca dei polimorfismi nella diagnostica di screening della trombofilia. *Riv Ital Med Lab*. 2017;13:89-95.
13. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:150-5.

## 4. DIABETE

La programmazione della gravidanza in situazioni di buon controllo metabolico è fondamentale per le donne affette da diabete, sia esso di Tipo 1 che Tipo 2, per evitare complicanze ostetriche.

Relativamente agli effetti della contraccezione ormonale sul metabolismo glicidico una recente Cochrane Review<sup>1</sup> ha evidenziato che, in soggetti non diabetici, la contraccezione ormonale ha nell'insieme uno scarso impatto sul metabolismo dei carboidrati, sebbene gli effetti delle formulazioni estro-progestiniche siano funzione dei dosaggi della componente estrogenica e del tipo di progestinico. Le formulazioni contenenti molecole progestiniche che non interagiscono con il recettore androgenico o molecole antiandrogeniche hanno un impatto metabolico potenzialmente minore.

Relativamente all'insorgenza di complicanze microvascolari (retinopatia severa ischemica o proliferativa, edema maculare, glomerulonefrite) o di neuropatia, i dati sul possibile ruolo dei COC sono insufficienti.<sup>2</sup>

Relativamente al rischio cardiovascolare (macroangiopatia) si consiglia una valutazione globale di rischio considerando anamnesi, BMI, pressione arteriosa, livelli di trigliceridi e di colesterolo LDL.

Le attuali raccomandazioni<sup>3-6</sup> controindicano l'utilizzo dei COC in donne affette da diabete da più di 20 anni o in presenza di complicanze vascolari, nefrologiche, neurologiche o oculistiche. Queste donne non hanno invece controindicazioni all'uso della contraccezione ormonale a base di solo progestinico (POP, IUS-LNG, impianti sottocutanei), ad eccezione del MAP.

Il diabete gestazionale non è una controindicazione all'assunzione di contraccezione ormonale di qualsiasi tipo.

### Raccomandazioni

- **La contraccezione ormonale con solo progestinico (POP, IUS-LNG, impianti sottocutanei), non è controindicata per le donne affette da diabete tipo 1 e 2.**
- **Il diabete mellito non complicato e diagnosticato da meno di 20 anni non è controindicazione alla contraccezione ormonale combinata.**
- **Il diabete mellito diagnosticato da più di 20 anni o con malattie o fattori di rischio cardio-vascolari o complicanze microvascolari severe è una controindicazione alla contraccezione ormonale combinata.**

### Bibliografia

1. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006133.
2. Visser J, Snel M, Van Vliet H. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2 (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD003990.
3. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.* 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
4. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016).* 2016
5. U.S. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use,* 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65:1-103.
6. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders. *Guidelines of the French Society of Endocrinology. Annales d'Endocrinologie.* 2012;73:469-87.



## 5. DISTIROIDISMI

Sebbene siano state rilevate variazioni delle concentrazioni di T3 e T4 totali nelle donne che utilizzano CO, le frazioni libere FT3 e FT4 sono generalmente invariate. Pertanto l'aumentato rischio trombotico correlato all'utilizzo di CO non deve essere attribuito ad un ipertiroidismo che causa ipercoagulabilità.<sup>1,2</sup>

L'uso dei CO in donne con distiroidismi è in categoria 1 in tutti i MEC.<sup>3,4,5</sup>

In generale, la letteratura ha evidenziato un effetto protettivo dei CO sulla funzione tiroidea e sullo sviluppo di patologie della tiroide, in particolare morbo di Graves-Basedow, tiroidite di Hashimoto e conseguente ipotiroidismo.<sup>6</sup> Tale effetto non risulta essere duraturo, ma limitato al tempo di assunzione.<sup>7</sup>

### Raccomandazione

- I distiroidismi non costituiscono controindicazione alla contraccezione ormonale

### Bibliografia

1. Weeke J, Hansen AP. Serum TSH and serum T3 levels during normal menstrual cycles and during cycles on oral contraceptives. *Acta Endocrinol.* 1975;79:431-8.
2. Raps M, Curvers J, Helmerhorst FM, et Al, Thyroid function, activated protein C resistance and the risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives. *Thromb Res.* 2014;133:640-4.
3. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
4. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016). 2016.
5. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65:1-103.
6. Williams WV. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *Linacre Q.* 2017;84:275-95.
7. Frank P, Kay CR. Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *Br Med J.* 1978;2:1531.

## 6. AUTOIMMUNITÀ

La maggior parte delle malattie autoimmuni colpisce principalmente la popolazione femminile in età riproduttiva.

I contraccettivi ormonali, in particolare i COC, hanno effetti complessi e spesso contraddittori sulla comparsa e sul decorso di tali malattie.<sup>1-3</sup>

La presenza di anticorpi antifosfolipidi costituisce un importante fattore di rischio, ed è considerato di per sé (negli UK-MEC) una controindicazione alla CO, salvo situazioni particolari.<sup>4</sup>

Le donne affette da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) presentano un rischio aumentato di cardiopatia ischemica, ictus e tromboembolismo arterioso e venoso; tale rischio peggiora in gravidanza e durante l'assunzione di CO;<sup>5,6</sup> pertanto, deve essere offerta loro un'accurata consulenza contraccettiva, che prenda in attenta considerazione lo stato di attività della malattia e il rischio trombotico.

La malattia in fase attiva, con positività degli anticorpi antifosfolipidi (o nei casi in cui gli anticorpi antifosfolipidi non siano stati determinati), costituisce una controindicazione per l'uso dei COC in tutti i MEC presi in esame.<sup>4,7,8</sup>

La contraccezione con solo progestinico nel LES con anticorpi antifosfolipidi positivi o non testati è in categoria 3 degli US-MEC e in categoria 2 negli altri MEC presi in considerazione. In ogni caso si raccomanda comunque una attenta valutazione, di concerto con il centro di riferimento per le malattie autoimmuni.

In caso di LES inattivo o quiescente, senza anticorpi antifosfolipidi, sia i COC che i contraccettivi a base di solo progestinico non sono controindicati, e sono in categoria 2 di rischio per tutti i MEC esaminati.<sup>4,7,8</sup>

Gli studi sull'artrite reumatoide (AR) riportano risultati contrastanti, ma sembrerebbe che la CO, in particolare quella a base di solo progestinico, non

interferisca con il rischio di sviluppare la malattia.<sup>3,5</sup> Le donne affette da AR possono utilizzare i CO, anche in corso di terapia immunosoppressiva (categoria 2 in tutti i MEC esaminati), ad eccezione delle iniezioni deposito di MAP, per la capacità di questo progestinico di legarsi anche ai recettori corticosteroidi (categoria 2/3 negli US-MEC).

Per molte altre patologie autoimmuni non ci sono riferimenti nelle linee guida. Le indicazioni sottostanti perciò provengono dalla valutazione della letteratura:

- Non sono note controindicazioni alla CO in soggetti con spondilite anchilosante, senza complicanze aortiche, o in caso di sindrome di Sjogren, in assenza di anticorpi antifosfolipidi.
- In soggetti con miastenia gravis invece l'utilizzo di COC è controindicato, in quanto gli estrogeni esogeni possono associarsi ad esacerbazione dei sintomi.
- Non esiste alcuna controindicazione assoluta all'uso di CO nelle donne con connettiviti sistemiche o vasculiti autoimmuni con malattia inattiva o stabilmente in remissione. Tuttavia, l'uso di CO deve essere valutato in base alla storia personale e alla eventuale presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (in particolare anticorpi antifosfolipidi e corretta misurazione della pressione arteriosa) e concordato con il centro di riferimento della donna.

### Raccomandazioni

- **La presenza di anticorpi antifosfolipidi o lo stato anticorpale sconosciuto, costituisce un importante fattore di rischio tromboembolico ed una controindicazione all'uso della CO (categoria 4 per i COC, categoria 3 per la contraccezione con solo progestinico).**
- **Le donne con LES attivo in presenza di anticorpi antifosfolipidi (o con stato anticorpale**

sconosciuto) non possono assumere contraccettivi ormonali.

- **Le donne con LES quiescente, in assenza di anticorpi antifosfolipidi e di altri fattori di rischio cardiovascolare, non hanno controindicazioni alla contraccezione ormonale.**
- **Le donne affette da artrite reumatoide, anche in terapia immunosoppressiva, non hanno controindicazioni alla contraccezione ormonale.**
- **Le donne affette da spondilite anchilosante, sindrome di Sjogren, sclerodermia, vasculiti autoimmuni non hanno controindicazioni alla contraccezione ormonale ma richiedono un'attenta valutazione di altri fattori di rischio (anticorpi antifosfolipidi, ipertensione, danno endoteliale).**
- **Nei soggetti con miastenia gravis l'utilizzo di estrogeni è di solito sconsigliato.**

### Bibliografia

1. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:252.
2. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35:347-69.
3. Benagiano G, Benagiano M, Bianchi P, et al. Contraception in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;11:S1521-6934.
4. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016). 2016.
5. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476-85.
6. Costenbader K, Feskanich D, Stampfer M, Karlson E. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1251-62.
7. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
8. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65:1-103.

## 7. SCLEROSI MULTIPLA

I MEC della OMS e quelli UK non prendono in considerazione il tema della CO nelle donne affette da sclerosi multipla. Il problema è stato invece affrontato dal CDC che ha tenuto un apposito incontro con esperti di pianificazione familiare per aggiornare le raccomandazioni da inserire nei MEC statunitensi.<sup>1</sup>

La base dell'incontro è stata una revisione sistematica che ha valutato le prove di sicurezza nell'uso dei contraccettivi ormonali nelle donne con sclerosi multipla.<sup>2</sup> La revisione ha concluso che l'uso dei contraccettivi ormonali combinati e dei contraccettivi orali in genere non peggiora il decorso clinico della sclerosi multipla, definito come livello di disabilità, gravità, progressione della malattia, recidive.

### 7.1 IUS-LNG

Non vi sono restrizioni nell'uso da parte delle donne con sclerosi multipla (categoria 1).

### 7.2 Contraccettivi di solo progestinico

Per l'impianto di ETN e POP non ci sono restrizioni all'uso da parte di donne con sclerosi multipla (categoria 1).

Problemi potrebbero esserci con il MAP per l'uso del quale viene sollecitato un attento follow-up (categoria 2) per le possibili ripercussioni sulla densità minerale ossea, a maggior ragione perché le donne con sclerosi multipla potrebbero già averla compromessa per disabilità, immobilità, uso di corticosteroidi.<sup>3</sup>

### 7.3 Contraccettivi ormonali combinati

Per le donne con sclerosi multipla che non pre-

sentano limitazioni nella mobilità, non ci sono restrizioni nell'uso dei COC, che sono posti in categoria 1.

Invece nelle donne con immobilità prolungata i contraccettivi ormonali combinati non sono raccomandati (categoria 3) per un aumentato rischio di TEV.<sup>4,5</sup>

### 7.4 Interferenze farmacologiche

Non pare che le attuali terapie della sclerosi multipla possano ridurre l'efficacia della contraccezione ormonale, sebbene gli studi di questo tipo siano limitati.<sup>6</sup>

Tuttavia va tenuto in considerazione che un certo numero di farmaci utilizzati per la gestione di specifici sintomi della sclerosi multipla possano comportare una diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali. Un esempio di questi è il modafinil che riduce il livello di EE alterandone il metabolismo attraverso le vie ossidative mediate dal citocromo P450.<sup>7</sup>

Un altro esempio può essere quello delle terapie anticonvulsivanti alcune delle quali riducono l'efficacia della contraccezione ormonale.<sup>1</sup>

### Raccomandazioni

- **L'uso dei contraccettivi ormonali in genere non è controindicato nelle donne con sclerosi multipla, ma nelle donne con sclerosi multipla e immobilità prolungata i COC non sono raccomandati.**
- **Il MAP va usato con precauzione per i possibili effetti negativi sul metabolismo osseo.**
- **Va posta attenzione nella prescrizione di alcuni farmaci utilizzati per patologie associate.**

### Bibliografia

1. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use. *MMWR. Recomm Rep.* 2016;2016:1-103.
2. Zapata LB, Oduyebo T, Whiteman MK. Contraceptive use among women with multiple sclerosis: A systematic review. *Contraception.* 2016;94:612-20.
3. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: A systematic review. *Contraception.* 2006;73:470-87.
4. Peeters PJ, Bazelier MT, Uitdehaag BM, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the clinical practice research Datalink. *J Thromb Haemost.* 2014;12:444-51.
5. Bove R, Rankin K, Chua AS, et al. Oral contraceptives and MS disease activity in a contemporary real-world cohort. *Mult Scler.* 2018;24:227-30.
6. David OJ, Ocwieja M, Meiser K. Pharmacokinetics of fingolimod (FTY720) and a combined oral contraceptive coadministered in healthy women: Drug-drug interaction study results. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012; 50:540-4.
7. Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:123-37.

## 8. OBESITÀ

Diversi studi hanno valutato la farmacocinetica degli estro-progestinici nelle donne obese, confrontandola con quella di donne normopeso: donne con BMI >30 presentano una aumentata emivita del farmaco e ridotta clearance.<sup>1</sup>

Una recente Cochrane Review ha studiato il rapporto tra BMI e diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati, negando una chiara associazione;<sup>2</sup> tuttavia per BMI ≥35 non è possibile escludere una riduzione dell'efficacia contraccettiva.<sup>3</sup> L'uso del contraccettivo ormonale per via transdermica nelle donne con peso corporeo ≥90 Kg è sconsigliabile a causa della ridotta efficacia in termini anticoncezionali.<sup>4</sup> L'esiguità di dati sulla sola terapia progestinica non permette di compararne l'efficacia in base al BMI.<sup>5</sup>

L'obesità di per sé costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza delle malattie cardiovascolari, pertanto l'uso di contraccezione ormonale in queste donne deve essere attentamente valutato. Diversi studi hanno concluso che la contraccezione ormonale combinata aumenterebbe il rischio di tromboembolismo venoso di 2-3 volte e di eventi ischemici arteriosi di 1.5-4.5 volte.<sup>6</sup>

I dati sull'uso di CO in donne sottoposte a chirurgia bariatrica sono esigui, tuttavia la maggiore preoccupazione risiede nel rischio di malassorbimento.<sup>7-9</sup>

Il rischio di incremento ponderale con l'utilizzo della contraccezione ormonale è stato chiarito da una recente Cochrane Review, che non ha riscontrato alcuna associazione tra terapia estro-progestinica o solo progestinica e aumento del peso corporeo, pertanto questo non sarebbe un fattore limitante l'utilizzo sia nella popolazione di donne sovrappeso/obese, che in quella normo-peso.<sup>10</sup>

### Raccomandazione

- **Promuovere la contraccezione tra le donne con BMI superiore alla norma è fondamentale per permettere loro di adeguare il proprio peso corporeo per prevenire l'insorgenza di patologie associate a sovrappeso/obesità e in vista di una eventuale gravidanza.**
- **A queste donne dovrebbe essere offerta una gamma completa di opzioni contraccettive con una discussione chiara sui rischi, i benefici e le alternative della CO, con particolare riguardo alla contraccezione intrauterina, la cui elevata efficacia risulta essere preservata attraverso lo spettro BMI.<sup>10</sup>**

### Bibliografia

1. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception*. 2009;80:119-27.
2. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD008452.
3. Dinger J, Minh TD, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol*. 2011;117:33-40.
4. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: The analysis of pooled data. *Fertil Steril*. 2002;77:S13-8.
5. Hall KS, Trussell J, Schwarz EB. Progestin-only pill use among women in the United States. *Contraception*. 2012;86:653-8.
6. Merki-Feld GS, Skouby S, Serfaty D, et al. European Society of Contraception Statement on Contraception in Obese Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20:19-28.

7. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, et al. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception*. 2010;82:86-94.
8. Yska JP, van der Linde S, Tapper VV, et al. Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. *Obes Surg*. 2013;23:819-25.
9. Gerrits EG, Ceulemans R, van Hee R, et al. Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg*. 2003;13:378-82
10. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;1:CD003987-CD003987. Pub5.

## 9. IPERTENSIONE

Le donne ipertese, in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, non hanno controindicazioni all'utilizzo di contraccettivi a base di solo progestinico (POP, LNG IUS, impianto sottocutaneo). Con l'eccezione del MAP, che si lega anche al recettore per i corticosteroidi, i progestinici sono in categoria di rischio 1 in tutti i MEC.<sup>1</sup>

Relativamente ai COC, è noto che possono aumentare la pressione arteriosa sistolica e diastolica per effetto della componente estrogenica sul sistema renina/angiotensina/angiotensinogeno.<sup>2,3</sup> Inoltre, uno studio recente ha evidenziato una relazione lineare tra durata dell'uso di contraccettione orale combinata e rischio di ipertensione, che risultava aumentata del 13% per ogni 5 anni di utilizzo.<sup>4</sup>

L'ipertensione arteriosa costituisce perciò una controindicazione all'uso dei COC:

- valori di PA sistolica superiori a 160 mm-Hg e/o diastolica superiori a 100 mm-Hg costituiscono una controindicazione assoluta all'utilizzo dei COC,
- in assenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare, donne con ipertensione controllata sono in categoria 3 di rischio in tutti i MEC se i valori di PA sistolica sono compresi tra 140 e 159 mm-Hg e i valori di PA diastolica sono compresi tra 90 e 99 mm-Hg.<sup>5-8</sup>

Sebbene il DRSP abbia dimostrato di avere un effetto positivo nelle donne ipertese in menopausa che assumono terapia ormonale sostitutiva, questo effetto non è chiaramente riscontrato nelle combinazioni contraccettive contenenti EE e DRSP.<sup>9</sup> In assenza di dati di evidenza, l'ipertensione arteriosa è pertanto una controindicazione anche per i COC contenenti DRSP.

Le donne con storia di ipertensione in gravidanza non hanno controindicazioni all'uso dei COC

(categoria di rischio 2 per UK-MEC e 1 per WHO-MEC e US-MEC).

La contraccettione esclusivamente progestinica non è associata ad un rischio aumentato di TEV, infarto miocardico, ictus e ipertensione. Pertanto, la POP e gli IUS-LNG sono alternative raccomandate nelle donne ipertese.<sup>1,10</sup>

### Raccomandazioni

- **L'ipertensione arteriosa è controindicazione all'uso dei COC, anche di quelli contenenti DRSP.**
- **L'ipertensione arteriosa non è controindicazione alla contraccettione a base di solo progestinico, ad eccezione di MAP.**
- **La storia di ipertensione in gravidanza non è controindicazione all'uso dei COC.**

### Bibliografia

1. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:1042-52.
2. Armstrong C. ACOG Releases Guidelines on Hormonal Contraceptives in Women with Coexisting Medical Conditions. *Am Fam Physician.* 2007;75:1252-8.
3. Cardoso F, Polónia J, Santos A, et al. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;59:237-43.
4. Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19:1032-41.
5. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1453-72.
6. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for

- Contraceptive Use., 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
7. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016), 2016.
  8. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65:1-103.
  9. Shulman LP. A review of drospirenone for safety and tolerability and effects on endometrial safety and lipid parameters contrasted with medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, and micronized progesterone. J Womens Health (Larchmt). 2006;15:584-90.
  10. Kaunitz AM. Clinical practice. Hormonal contraception in women of older reproductive age. N Engl J Med. 2008;358:1262-70.

## 10. PATOLOGIE GASTRO-INTESTINALI

Le patologie gastrointestinali, anche sporadiche, che velocizzano il transito o alterano l'assorbimento (i.e. vomito, diarrea, ileostomia o bypass digiuno-ileale) possono causare fallimenti contraccettivi per qualsiasi metodo assunto per via orale.<sup>1</sup> L'assorbimento non è invece modificato nelle donne celiache, o con lesioni ulcerative, o che abbiano fatto piccole resezioni ileali.<sup>2</sup>

I COC possono influenzare la comparsa e l'evoluzione delle malattie infiammatorie intestinali<sup>3,4</sup>. Una recente metanalisi<sup>5</sup> ha mostrato che l'uso corrente di COC è associato ad un aumento del rischio di sviluppare il morbo di Crohn di circa il 24 % e di sviluppare rettocolite ulcerosa del 30% ; tuttavia il rischio di ricadute non sembra influenzato dall'utilizzo di COC. Le stesse raccomandazioni contenute nei MEC non considerano significativamente alto il rischio di peggioramento della malattia nelle utilizzatrici di contraccezione ormonale.<sup>6,7</sup>

Le donne con malattie infiammatorie intestinali (Inflammatory Bowel Disease, IBD) hanno un rischio tromboembolico maggiore.<sup>8</sup> La coesistenza pertanto con altri fattori di rischio vascolare o la comparsa di grave riacutizzazione controindica l'uso dei COC.

In soggetti con malattia di Crohn che hanno avuto resezioni estese e in cui è presente colangite sclerosante, va valutata la possibilità di un ridotto assorbimento per os.

Diversi studi hanno evidenziato la debole correlazione tra contraccezione orale (sia combinata che solo progestinica) e un aumentato rischio di malattia da reflusso gastroesofageo, per il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore indotto dall'aumento della produzione di ossido nitrico;<sup>9</sup> tuttavia questi dati necessitano di ulteriori prove di evidenza; ad oggi la contraccezione ormonale

orale non è controindicata in donne con sintomatologia da reflusso.

### Raccomandazioni

- **Le donne devono essere informate che patologie gastrointestinali che accelerino il transito possono alterare l'assorbimento della contraccezione ormonale orale.**
- **L'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali può essere ridotto in donne sottoposte a resezioni intestinali estese e con colangite sclerosante.**
- **Le malattie infiammatorie intestinali (m. di Crohn, rettocolite ulcerosa) non sono controindicazione all'uso di CO, sebbene l'insorgenza e l'evoluzione di tali patologie possa esserne influenzata.**
- **Le malattie infiammatorie intestinali sono associate ad un aumentato rischio tromboembolico. I COC sono controindicati in presenza di altri fattori di rischio vascolare o di gravi riacutizzazioni.**
- **La malattia da reflusso gastroesofageo non è una controindicazione all'uso della contraccezione ormonale, anche se il reflusso gastroesofageo può peggiorare con la contraccezione ormonale.**

### Bibliografia

1. Hanker JP. Gastrointestinal disease and oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:2204-7.
2. Grimmer SF, Back DJ, Orme ML, et al. The bioavailability of ethinylloestradiol and levonorgestrel in patients with an ileostomy. *Contraception.* 1986;33:51-9.
3. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1998;114:1143-50.

4. Khalili DL. Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. *Drug Saf.* 2016;39:193-7.
5. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, et al. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:1064-70.
6. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.*, 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
7. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016).* 2016.
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001;85:430-4.
9. Zheng Z, Margolis KL, Liu S, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 2008;135:72-81.

## 11. PATOLOGIE EPATO-BILIARI

I contraccettivi ormonali, in particolare i COC, possono facilitare l'insorgenza di colestasi intraepatica, o possono peggiorare una patologia già esistente.<sup>1,2</sup>

La storia di una pregressa colestasi gravidica comporta un rischio aumentato di recidiva, ma non controindica l'uso dei COC (categoria 1-2 in tutti i MEC). Si raccomanda invece particolare cautela nelle donne che abbiano già avuto episodi di colestasi correlati all'assunzione di COC (categoria 3 US-MEC, categoria 2 WHO-MEC), per le quali rimane comunque aperta la possibilità di utilizzo di POP (categoria 2).

La sindrome di Gilbert non è una controindicazione alla contraccezione ormonale, mentre dovrebbero evitarla le donne con difetti familiari dell'escrezione biliare, quali S. di Rotor e S. di Dubin-Johnson.<sup>3</sup>

I contraccettivi ormonali non sono controindicati nelle donne asintomatiche con calcolosi biliare (patologia della colecisti), mentre sono controindicati (categoria 3) nelle donne con sintomi, anche se controllati con la terapia medica.

Sono controindicazione alla COC le epatiti virali in fase acuta (non cronica o stato di portatore) e le cirrosi severe, nonché l'adenoma epatocellulare e il carcinoma epatocellulare, mentre l'iperplasia nodulare non costituisce controindicazione.<sup>4-6</sup>

Le epatiti virali acute non sono invece controindicazione alla contraccezione con solo progestinico (categoria 1 in tutti i MEC). La cirrosi severa, l'adenoma e il carcinoma epatocellulare rappresentano controindicazioni anche per la contraccezione con solo progestinico.

### Raccomandazioni

- **La pregressa colestasi gravidica non è controindicazione alla contraccezione ormonale,**

**anche se vi è un rischio maggiore di recidiva.**

- **La pregressa colestasi conseguente all'uso di contraccettivi ormonali è una controindicazione (categoria 3 per i COC) alla contraccezione ormonale e richiede particolare cautela prescrittiva.**
- **Tra le sindromi congenite con iperbilirubinemia, la S. di Gilbert non è controindicazione alla contraccezione ormonale, mentre lo sono la S. di Dubin Johnson e la S. di Rotor.**
- **La calcolosi biliare asintomatica non è controindicazione alla contraccezione ormonale.**
- **La calcolosi biliare sintomatica, anche se i sintomi sono controllati dalla terapia, è controindicazione alla contraccezione ormonale.**
- **Le epatiti virali in fase acuta sono controindicazione ai COC ma non alla contraccezione con solo progestinico.**
- **Le epatiti virali croniche o lo stato di portatore non sono controindicazione alla contraccezione ormonale.**
- **L'iperplasia nodulare del fegato non è controindicazione alla contraccezione ormonale.**
- **L'adenoma epatocellulare e il carcinoma epatocellulare sono controindicazioni alla contraccezione ormonale.**

### Bibliografia

1. Lindberg MC. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Intern Med.* 1992;7:199-209.
2. Ponnatapura J, Kielar A, Burke LMB, et al. Hepatic complications of oral contraceptive pills and estrogen on MRI: Controversies and update - Adenoma and beyond. *Magn Reson Imaging.* 2019;60:110-21.

3. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndrome (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:555-71.
4. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.*, 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
5. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016).* 2016.
6. U.S. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65:1-103.

## 12. TUMORE DELLA MAMMELLA

Il tumore mammario è la patologia neoplastica più comune nelle donne occidentali, e interessa il 10% della popolazione femminile.<sup>1</sup>

Alcuni studi hanno confermato che l'esposizione ad estrogeni e progesterone è coinvolta nella proliferazione cellulare nel tessuto mammario.<sup>2</sup> L'impatto che la contraccezione ormonale avrebbe sul rischio di tumore della mammella è uguale negli studi recenti e passati, con un rischio relativo di circa 1.2,<sup>3,4</sup> nonostante gli studi contemporanei si basino sull'utilizzo di formulazioni ormonali a più basso dosaggio rispetto alle precedenti. Questi dati indicherebbero un ruolo importante, forse prevalente, della componente progestinica. Analisi sui diversi progestinici utilizzati nella contraccezione ormonale hanno evidenziato che quelli appartenenti alla famiglia del levonorgestrel esporrebbero a un rischio maggiore.<sup>5,6</sup> È importante specificare nel counselling alle donne, soprattutto in quelle di età inferiore ai 35 anni, che in termini assoluti questo aumento dell'incidenza di tumore mammario corrisponde a non più di 2 casi/100.000 per anno.<sup>7</sup>

Secondo alcuni autori la maggiore sorveglianza mammaria che le donne utilizzatrici di contraccezione ormonale eseguirebbero, potrebbe giustificare questa incidenza lievemente aumentata rispetto alla popolazione generale. Altri studi hanno riscontrato un impatto della contraccezione ormonale sul rischio di tumore della mammella non significativo e non dipendente dal tempo di esposizione.<sup>8,9</sup>

Nella famiglia del tumore mammario rientrano diversi immunotipi, che sembrerebbero diversamente influenzati dalla stimolazione ormonale: i contraccettivi combinati sembrerebbero interessare la cancerogenesi del tumore mammario negativo per l'espressione del recettore estrogenico

e progestinico (ER- e PR-), mentre i contraccettivi con solo progestinico potrebbero influenzare quella dei tumori positivi per l'espressione del recettore estrogenico (ER+ ).<sup>10</sup>

Negli anni dopo l'uso il rischio di cancro della mammella legato alla contraccezione ormonale sembrerebbe ridursi in base agli anni di sospensione: il rischio appare sovrapponibile alla popolazione di base dopo 5 anni per usi brevi di contraccezione ormonale e dopo 10 anni per usi più prolungati.<sup>3</sup>

La WHO nel 2015 non ha ritenuto controindicato l'uso della contraccezione ormonale in donne con rischio aumentato per familiarità di I o II grado.<sup>11</sup>

La contraccezione ormonale è controindicata (categoria 4 in tutti i MEC) nelle donne con tumore mammario in atto, ed è in categoria 3 in tutti i MEC per le donne con pregresso tumore mammario.

La presenza di tumefazioni mammarie la cui natura non sia ancora stata diagnosticata controindica l'inizio di una contraccezione ormonale, ma non la sua continuazione.

La patologia mammaria benigna o una storia familiare di tumore della mammella non sono controindicazione alla contraccezione ormonale.

### Raccomandazioni

- **L'uso della contraccezione ormonale potrebbe esporre ad un aumento della incidenza di tumore mammario; in termini assoluti questo aumento corrisponde a non più di 2 casi/100.000/anno.**
- **La patologia mammaria benigna o una storia familiare di tumore della mammella non sono controindicazione alla contraccezione ormonale.**
- **La contraccezione ormonale è controindi-**

**cata nelle donne con tumore mammario in atto, ed è in categoria 3 per le donne con pregresso tumore mammario.**

### Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
2. Finlay-Schultz J, Sartorius CA. Steroid Hormones, Steroid Receptors, and Breast Cancer Stem Cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2015;20:39-50.
3. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:2228-39.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713-27.
5. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1375-81.
6. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1773-9.
7. Peachman RR. Weighing the risks and benefits of hormonal contraception. *JAMA.* 2018;319:1083-4.
8. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:2025-32.
9. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1931-43.
10. Busund M, Bugge NS, Braaten T, et al. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer.* 2018;142:2293-302.
11. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.

### 13. IL RISCHIO DI TUMORE AL SENO E ALL'OVAIO IN PRESENZA DI BRCA1 E BRCA2

Il rischio durante la vita per tumore mammario od ovarico nelle portatrici di mutazioni BRCA1 a 80 anni corrisponde rispettivamente al 72% e al 44%. Nelle portatrici di mutazione BRCA2 lo stesso rischio è leggermente inferiore, rispettivamente del 69% e del 17%. Il rischio di ammalarsi di tumore al seno nella popolazione generale è del 12%, mentre ammonta all'1,4% per il tumore dell'ovaio. Di conseguenza, le donne con mutazioni BRCA1 o 2 sono circa 6 volte più a rischio di cancro della mammella, e circa 30-40 volte di più per il carcinoma ovarico, rispetto alle donne senza tale mutazione.

Il tumore ovarico è il più letale fra i tumori ginecologici. La sua prevalenza sta aumentando gradualmente negli ultimi decenni. La ragione di questa cattiva prognosi risiede principalmente nella mancanza di strategie di diagnosi precoce e in trattamenti inefficaci alla progressione dopo citoreduzione chirurgica e chemioterapia di prima linea.

Una recente meta-analisi<sup>1</sup> su tutti gli studi pubblicati che hanno valutato l'associazione tra l'uso di contraccezione ormonale ed il carcinoma mammario od ovarico nelle donne portatrici di una mutazione BRCA1-2 suggerisce che l'uso di contraccezione ormonale riduce il rischio di can-

cro ovarico nelle portatrici di mutazione BRCA1 e BRCA2, in modo sovrapponibile a quanto osservato nella popolazione generale. L'associazione con il carcinoma mammario si è dimostrata invece statisticamente non significativa.

Per tale motivo, nonostante i limiti dei dati e la necessità di considerare altri potenziali benefici e danni dall'uso di contraccezione ormonale, i risultati di questa meta-analisi suggeriscono che non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'uso di contraccezione ormonale come strategia di chemio-prevenzione per il tumore dell'ovaio nelle portatrici di mutazioni BRCA, anche se alcuni Autori lo suggeriscono.<sup>2</sup> Viceversa, se le donne con mutazione BRCA desiderano utilizzare ormoni per la contraccezione, non ci sono prove per scoraggiare il loro uso.

#### Bibliografia

1. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31:4188-98.
2. Cibula D, Zikan M, Dusek L, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:1197-207.



## PARTE QUARTA - LE INTERAZIONI CON LA CONTRACCEZIONE ORMONALE

### 1. INTERAZIONE DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE CON FARMACI E NUTRIENTI

#### 1.1 Introduzione

L'Italia è tra i paesi europei in cui il consumo di farmaci, compresi i prodotti da banco, nonché i fitoterapici, gli integratori ed i nutrienti, è particolarmente elevato. Le donne, alcune delle quali assumono contraccezione ormonale, costituiscono circa il 60% degli utilizzatori di integratori, con una spesa complessiva che nel 2018 è arrivata a 3,7 miliardi di euro. Farmaci, fitoterapici, integratori e nutrienti possono avere sostanze o molecole capaci di interferire con l'assorbimento e l'efficacia della contraccezione ormonale, sia essa orale, intravaginale, transcutanea o sottocutanea.<sup>1-3</sup>

#### Raccomandazioni

- Nelle donne che richiedono contraccezione ormonale si deve indagare attentamente sull'uso di farmaci, integratori o nutrienti, sostanze d'abuso, fumo di sigaretta, attuale (cronico o transitorio) e nei 28 giorni precedenti.
- Nelle donne che assumono contraccezione ormonale la comparsa ex-novo di sanguinamenti intermestruali, che possono essere la spia della riduzione dei livelli plasmatici degli ormoni della contraccezione, deve imporre un'attenta indagine sul possibile uso concomitante di farmaci, integratori o nutrienti, sostanze d'abuso, fumo di sigaretta.

#### 1.2 Le possibili interazioni farmacologiche

Le interazioni possono derivare da alterazioni sia nella farmacodinamica che nella farmacocinetica,

che possono interferire con la biodisponibilità del farmaco contraccettivo, esprime il rapporto dose/effetto, cioè la quantità minima di ormone disponibile per indurre l'effetto clinico. La biodisponibilità di estrogeno e di progestinici mostra peraltro una grande variabilità intra- ed inter-individuale, soprattutto per i meccanismi dell'assorbimento enteroepatico secondario e per il loro metabolismo.<sup>1</sup>

#### 1.3 I meccanismi ipotizzati

La componente estrogenica è la più interessata ad eventuali interazioni con altre sostanze. La parte progestinica è anch'essa interessata, seppure in modo minore.

I meccanismi ipotizzati sono:

1. Induzione o inibizione degli isoenzimi epatici del citocromo P450, in particolare con CYP3A4.
2. Riduzione del riassorbimento intestinale e del ri-circolo enteroepatico degli estrogeni

#### 1.4 Induzione o inibizione enzimatica a livello epatico

L'induzione degli enzimi epatici comporta un incremento nel metabolismo e nella eliminazione di estrogeni e progestinici, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici dei due ormoni e minore effetto biologico.

Il meccanismo di induzione avviene in 2 giorni, si stabilizza in 7 giorni, e torna alla normalità dopo 4 settimane dalla cessazione dello stimolo. L'inibizione enzimatica, riducendo il metabolismo di

estrogeni e progestinici, potrebbe aumentarne la tossicità. L'inibizione scatta immediatamente alla assunzione del farmaco inibitore e diventa massima in 24 ore.

## 1.5 Riduzione del riassorbimento intestinale: il ruolo della flora intestinale

L'EE è soggetto ad un notevole metabolismo di primo passaggio nella mucosa del tenue e nel fegato. Il 60 % dell'EE subisce il metabolismo del primo passaggio, perciò solo il 40 % risulta biodisponibile.<sup>1</sup> La biodisponibilità dei progestinici varia, anche perché alcuni sono introdotti come profarmaci (il DSG è metabolizzato in 3-etonogestrel, il norgestimate è metabolizzato in parte in LNG).

Nella mucosa del tenue e nel fegato si formano metaboliti solfati e glucuronati dell'EE; una volta che essi entrano nel lume intestinale, la flora qui presente è capace di eliminare il gruppo glucuronato, e di restaurare una certa quantità di EE, che diventa disponibile per essere riassorbito. In questo modo il ri-circolo entero-epatico assicura il mantenimento di livelli estrogenici tali da garantire la sinergia con il progestinico e l'efficacia contraccettiva del composto.

Questo effetto è praticamente nullo per i progestinici, i cui livelli plasmatici non dipendono dal circolo enteroepatico; pertanto la contraccezione con solo progestinico non è influenzata da sostanze che possano interferire con tale meccanismo.

## 1.6 I gruppi di farmaci coinvolti nell'interazione

I farmaci che diminuiscono i livelli ematici degli ormoni riducono l'efficacia del contraccettivo (Tab.1).

### Raccomandazioni

- **Le donne che assumono CO indipendentemente dalla via di somministrazione e debbano iniziare terapie con induttori enzimatici devono essere informate sulle potenziali interazioni. Si raccomanda la proposta di metodi contraccettivi alternativi.**
- **Se si prevede un utilizzo di induttori enzimatici di breve durata (inferiore a 2 mesi), si può continuare l'assunzione di CO, consigliando per questo periodo l'utilizzo concomitante del condom. Si può ipotizzare anche di passare ad una pillola monofasica a dosaggio medio-alto (30 o 50 mcg di EE) durante il**

**Tabella 1. Farmaci che diminuiscono il livello ematico dei CO**

<b>Antitubercolari</b>	Rifampicina, rifabutina
<b>Anticonvulsivanti</b>	Fenobarbitale, carbamazepina, etosuccimide, felbamato, oxcarbazepina, fenitoina, primidone, topiramato
<b>Antimicotici</b>	Griseofulvina
<b>Antibiotici (non induttori enzimatici)</b>	Penicillina, tetraciclina*
<b>Antivirali</b>	Amprenavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, lopinavir-ritonavir
<b>Altri farmaci</b>	Modanafil, isotretinoina, tacrolimus

\*Non ci sono dati scientifici che supportino l'idea che un uso concomitante di CO ed antibiotici riduca l'efficacia contraccettiva nella maggioranza delle donne. Sembra più corretto invece affermare che vi sia un sottogruppo di donne in cui la ricircolazione enteroepatica dell'EE gioca un ruolo importante. Non potendo identificare a priori le donne a rischio, è ragionevole raccomandare prudenza nelle donne che abbiano avuto fallimenti contraccettivi con l'uso concomitante di antibiotici

trattamento e nei 28 giorni successivi alla sospensione.

- Le donne che utilizzano induttori enzimatici e che richiedono un contraccettivo di emergenza ormonale devono essere informate delle possibili interazioni. Nei casi in cui non fosse possibile inserire uno IUD, si può utilizzare LNG, raddoppiando la dose a 3 mg.
- L'uso di antibiotici non induttori enzimatici non interferisce generalmente con l'efficacia dei COC; tuttavia potrebbe esservi una sottopopolazione di donne in cui i livelli plasmatici di EE dipendono maggiormente dal circolo enteroepatico, e nelle quali una variazione della flora intestinale potrebbe avere ricadute sull'efficacia dei COC. La comparsa di sanguinamenti anormali durante l'uso concomitante potrebbe essere la spia di una possibile riduzione di efficacia.

### 1.7 Farmaci che possono aumentare il livello ematico dei contraccettivi orali

Antidepressivi, atorvastatina, fosamprenavir, delavirdina, efavirenz, cimetidina, troleandomicina

### 1.8 Farmaci i cui livelli plasmatici possono essere ridotti dall'uso concomitante di CO

- Antivirali (amprenavir, fosamprenavir)
- Aspirina
- Benzodiazepine metabolizzate per glucuronidazione (lorazepam, oxazepam, tenazepam)
- Lamotrigina
- Morfina
- Ormoni tiroidei

In particolare, la riduzione di efficacia della lamotrigina può comportare la comparsa di crisi epi-

lettiche nei giorni di assunzione del CO e di effetti tossici nei giorni di non assunzione.

### Raccomandazioni

- Le donne che utilizzano lamotrigina e vogliono utilizzare COC sono a maggior rischio di crisi epilettiche durante l'assunzione del contraccettivo, mentre nei giorni di non assunzione sono a maggior rischio di eventi avversi per incremento della tossicità del farmaco. Si raccomanda un metodo contraccettivo alternativo.
- Le donne che utilizzano lamotrigina possono assumere CE con LNG o UPA, non essendo descritte interazioni farmacologiche.

### 1.9 Farmaci i cui livelli plasmatici possono essere aumentati dall'uso concomitante di CO

- Antipsicotici (clorpromazina, clozapina)
- Benzodiazepine metabolizzate per ossidazione (clordiazepossido, clonazepam, diazepam, flurazepam, prazepam, quazepam, midazolam, alprazolam, triazolam)
- Corticosteroidi
- Ciclosporina
- Teofillina
- Antidepressivi triciclici (amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina)

### 1.10 Farmaci che possono aumentare la kaliemia in associazione con contraccezione ormonale contenente DRSP

- ACE inibitori
- Antagonisti dell'aldosterone (spironolattone)
- Bloccanti dei recettori dell'angiotensina
- FANS

## Raccomandazioni

- Le donne che assumono benzodiazepine metabolizzate per ossidazione, corticosteroidi, ciclosporina, teofillina e antidepressivi triciclici possono avere un aumento dei livelli plasmatici di tali farmaci, con potenziale loro tossicità.
- Le donne che assumono diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina e FANS, cui vengano prescritti CO contenenti DRSP, dovrebbero controllare la kaliemia durante il primo ciclo di assunzione, perché l'uso concomitante potrebbe portare a iperkaliemia, con aritmie e ulteriore riduzione della PA.

### 1.11 Assunzione di sostanze di origine vegetale

L'iperico, o Erba di San Giovanni (St. John's Wort) è un induttore degli enzimi del citocromo P450 e può ridurre i livelli plasmatici dei CO riducendone l'efficacia; l'agnocasto (*Vitex Agnus Castus* L) può avere effetti antiestrogenici; infine, il succo di pompelmo può inibire il metabolismo di sostanze che utilizzano la medesima via biochimica, inclusi estrogeni e progestinici, aumentandone la biodisponibilità e la tossicità potenziale.

## Raccomandazioni

- Le donne che assumono CO devono essere allertate sulla possibile riduzione di efficacia per l'uso concomitante di iperico e/o agno-

casto e di integratori che contengano tali sostanze.

- Le donne che assumono CO devono essere avvertite di evitare l'assunzione in associazione con succo di pompelmo.

### 1.12 Conclusioni

Oltre che le interazioni note da farmaci noti è opportuno tenere in considerazione le possibili interazioni dei contraccettivi ormonali con farmaci OTC, alimenti ed in particolare fitonutrienti ed integratori alimentari oggi così di moda, perché in questo ambito le conoscenze sono decisamente poche.

Infine va annotato come il problema delle possibili interazioni diventi più consistente parallelamente all'uscita costante di nuovi farmaci, per i quali non si ha sufficiente esperienza per raccomandare una adeguata condotta clinica.

## Bibliografia

1. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care. Clinical Guidance: Drug interactions with hormonal contraception. FSRH. 2018.
2. World Health Organisation. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
3. Arisi E, Morini P. Interazione tra pillola, farmaci ed alimenti. *Contracezione Fertilità Sessualità*, numero speciale. 2007;34:25-36.
4. Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, et Al. Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*. 2016;94:668-77.

### RACCOMANDAZIONI

#### Quando si prescrive un CO

- Ricordare sempre la possibile interazione con altri farmaci, fitoterapici, integratori e nutrienti.
- Chiedere sempre alla donna se usa fitoterapici, integratori o nutrienti e in che modo; eventualmente agire di conseguenza consigliando una contraccezione aggiuntiva od alternativa.
- Oltre agli antibiotici induttori enzimatici, porre sempre l'attenzione sulla possibile interazione degli antibiotici con la flora intestinale e con il ricircolo enteroepatico degli estrogeni.
- Allertare la donna sulla comparsa di sanguinamenti che potrebbero essere il segno di una riduzione dei livelli plasmatici degli ormoni e quindi di una ridotta efficacia contraccettiva.
- Se la donna assume altri farmaci valutare l'effetto della CO sull'efficacia e la eventuale tossicità di questi farmaci.
- Preferire la prescrizione concomitante di farmaci di non recente immissione sul mercato, di cui sono dunque note le possibili interazioni con la CO.

## 2. IL FUMO COME ELEMENTO NON FARMACOLOGICO DI INTERFERENZA CON LA CONTRACCEZIONE ORMONALE

Ditele di non fumare! Il fumo fa sempre male, e aumenta il rischio di infarto miocardico, emorragia cerebrale, tromboembolia venosa nelle donne che assumono COC rispetto a quelle che non fumano.<sup>1</sup> Tale rischio è proporzionale anche al numero delle sigarette fumate.

Ma il fumo ha anche un effetto antiestrogenico, che può portare a sanguinamenti intermestruali in una relazione dose-dipendente per aumento del metabolismo epatico di estrogeni e progestinici.<sup>2-5</sup>

### Raccomandazione

- **Le donne devono sapere che il fumo fa male comunque**

In generale, i contraccettivi a base di solo progestinico sono categoria 1 in tutti i MEC per le donne che fumano.

Per la COC, invece, l'età gioca un ruolo fondamentale: oltre i 35 anni la mortalità nelle fumatrici aumenta in maniera significativa,<sup>6</sup> per cui per le donne di età superiore ai 35 anni che fumino meno di 15 sigarette al giorno la COC è categoria 3, mentre diventa categoria 4 per le donne che fumino più di 15 sigarette al giorno. L'eccesso di mortalità per ogni causa, inclusi i tumori, si riduce fino a diventare pari a quella delle non fumatrici solo dopo vent'anni dalla cessazione del fumo, mentre il rischio cardiovascolare associato al fumo diminuisce dopo 1-5 anni dalla cessazione.<sup>5-7</sup>

Al momento non è noto nessuno studio sul rapporto tra sigaretta elettronica e contraccezione ormonale.

### Raccomandazioni

- **Le fumatrici al di sotto dei 35 anni possono utilizzare qualunque tipo di contraccettivo ormonale. Sebbene il fumo di sigaretta in queste donne non costituisca di per sé un rischio, esso deve essere preso in considerazione nella prescrizione della COC qualora vi siano altri fattori di rischio cardiovascolare.**
- **La COC è sconsigliata per le fumatrici al di sopra dei 35 anni.**

### Bibliografia

1. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischaemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:72-8.
2. World Health Organisation. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition, 2015. Geneva, Switzerland.
3. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UK-MEC 2016). 2016.
4. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-103.
5. Arisi E, Morini P. Interazione tra pillola, farmaci ed alimenti. *Contraccezione Fertilità Sessualità*, numero speciale. 2007;34:25-36.
6. McElduff P, Dobson A, Beaglehole R, et al. Rapid reduction on coronary risk for those who quit cigarette smoking. *Aust N Z J Public Health*. 1998;22:787-91.
7. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA*. 2008;7:2037-47.