

CONTRACCEZIONE NELLE ADOLESCENTI

Alessandra Graziottin, MD

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H.San Raffaele Resnati, Milano

Professore ac di Sessuologia Medica

Università di Firenze e di Parma

www.alessandragraziottin.it

Approfondimenti

Graziottin A.

- Pillola: tutti i vantaggi per la salute
- Contraccezione d'emergenza
- Aborto e legge 194

In AA VV Acrobate, Intermedia ed, Brescia, 2009

Graziottin A.

Contraccezione ormonale. Le ragioni forti della compliance

Il Pens

Disponibili su:

www.alessandragraziottin.it



Margaret Sanger, infermiera

“The family limitation” 1912 (1.000.000 di copie)

The woman rebel, (“no gods, no masters”)

La pianificazione familiare

Nessuna donna si può considerare *libera* se non ha il controllo del proprio corpo.

Nessuna donna potrà considerarsi libera finchè non avrà la possibilità di fare una scelta *conscia* di essere o no madre

Margaret Sanger, *Woman and the new race* (1920)

Contraccezione: l'innovazione del Novecento



1960

I cambiamenti nei contenuti

- Diminuito il dosaggio dell'estrogeno
- Diminuito il dosaggio del progestinico
- Sintetizzate nuove molecole progestiniche

Obiettivi della CO

- Inibire l'ovulazione, mediante azione sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio
- Inibire una possibile fecondazione
- Trasformare l'endometrio così da renderlo poco idoneo ad accogliere l'uovo fecondato
- Aumentare la densità del muco cervicale

Caratteristiche essenziali della contraccezione

- Efficacia **ormonale**
- Innocuità
- Sicurezza
- Reversibilità



Persistono molti tabù sulla
contraccezione ormonale, che vanno
sfatati...

nei medici prima che nelle donne

Tipi di Contraccezione Ormonale

in uso in Italia nelle adolescenti

- Estroprogestinici, contenenti
Etinilestradiolo e un Progestinico
(drospirenone, norelgestromina,
levonorgestrel etonogestrel gestodene... .)
- Solo progestinico (desogestrel)
- Dispositivo intrauterino al Levonorgestrel
- Contraccezione postcoitale
(Levonorgestrel ad alte dosi)

Vie di somministrazione

Come si somministra la
contraccezione ormonale?

- Per via Orale: la “pillola”
- Transdermica: il cerotto
contraccettivo
- Transvaginale: l’anello
contraccettivo

Componenti

Etinilestradiolo:

- Da 15 a 35 gamma

Progestinico:

- Dipende dalla molecola e dalla sua potenza relativa

Classifica dei progestinici sintetici



Progestinici

C-21 – 17OH-P

Pregnani

- MPA
- Megestrol ac.
- Ciproterone ac.
- Trimegestone

C-19 nortestosterone

Estrani C-18

- Noretindrone
- Noretisterone ac.
- Etinodiolo diacetato
- Linstrenolo
- Noretindrel
- Dienogest

Gonani C-17

- Norgestrel
- Levonorgestrel
- Norgestimate
- Desogestrel
- Gestodene

Spirolattone

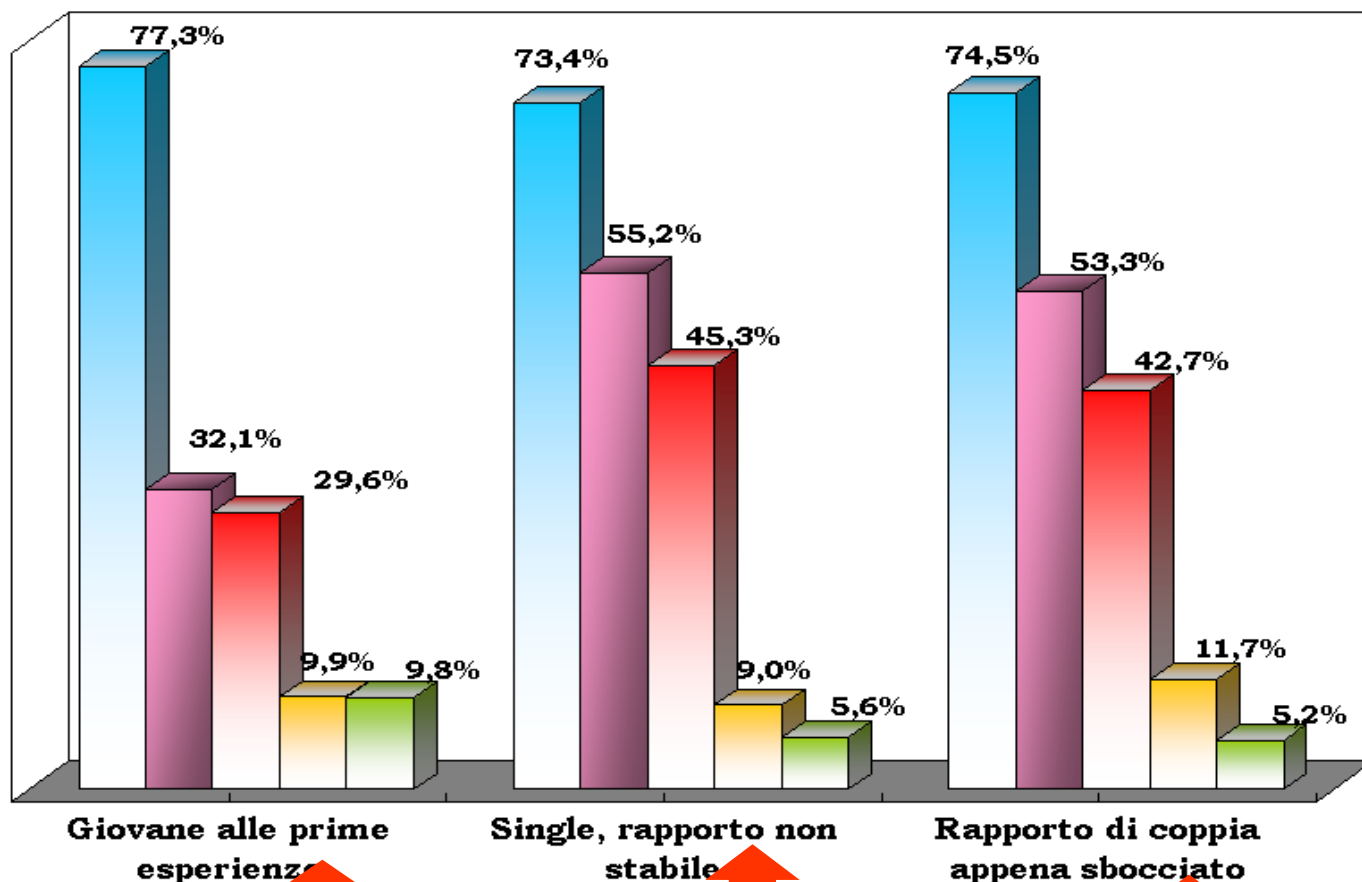
DRSP

Lo scenario di
vulnerabilità
delle
adolescenti

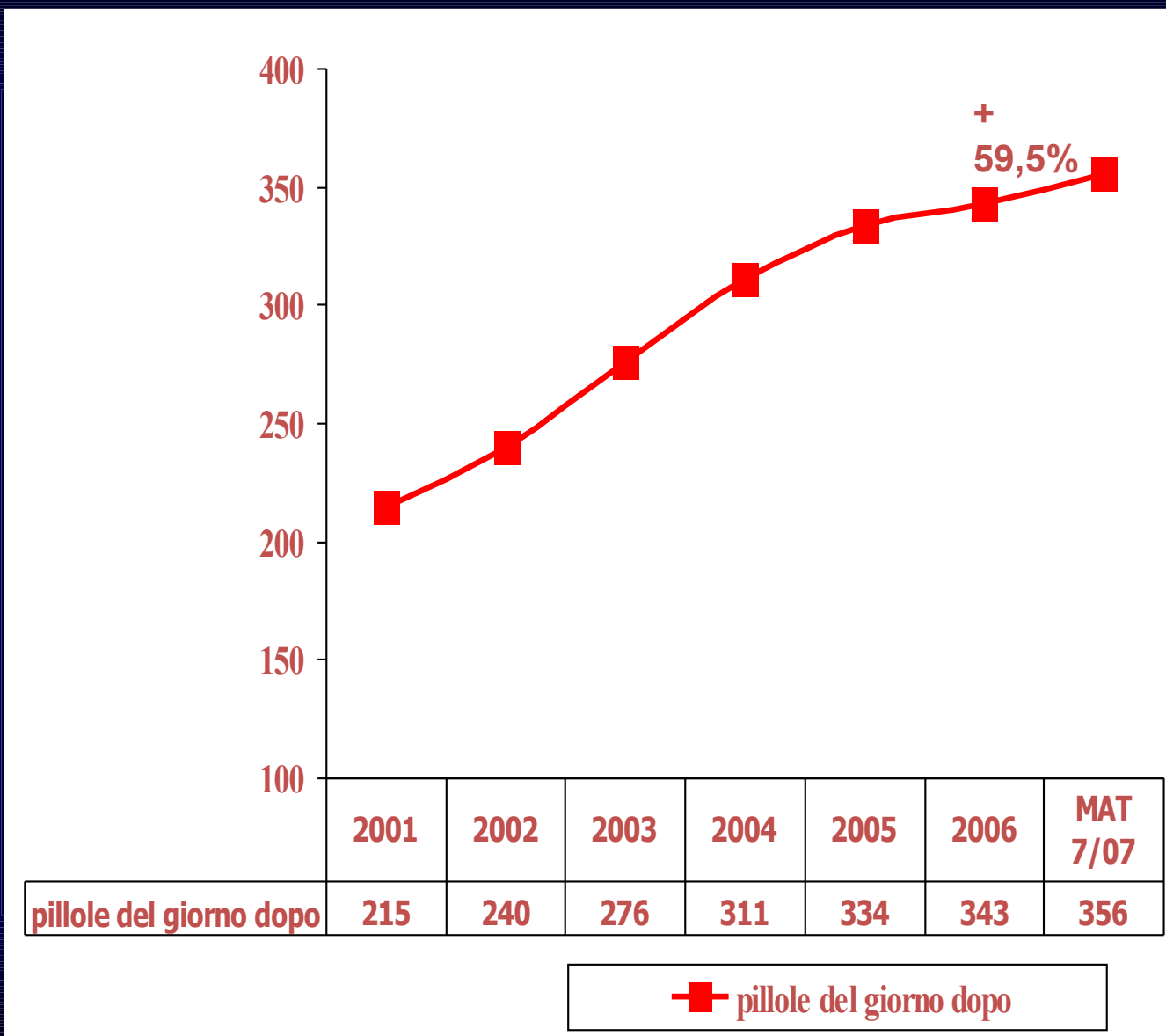
La realtà

Le tecniche contraccettive utilizzate *analisi per profilo di donna*

■ PRESERVATIVO ■ PILLOLA ■ COITO INTERR. ■ PILL. DEL GIORNO DOPO ■ NON HANNO MAI UTILIZZATO TECN. CONTRACC.

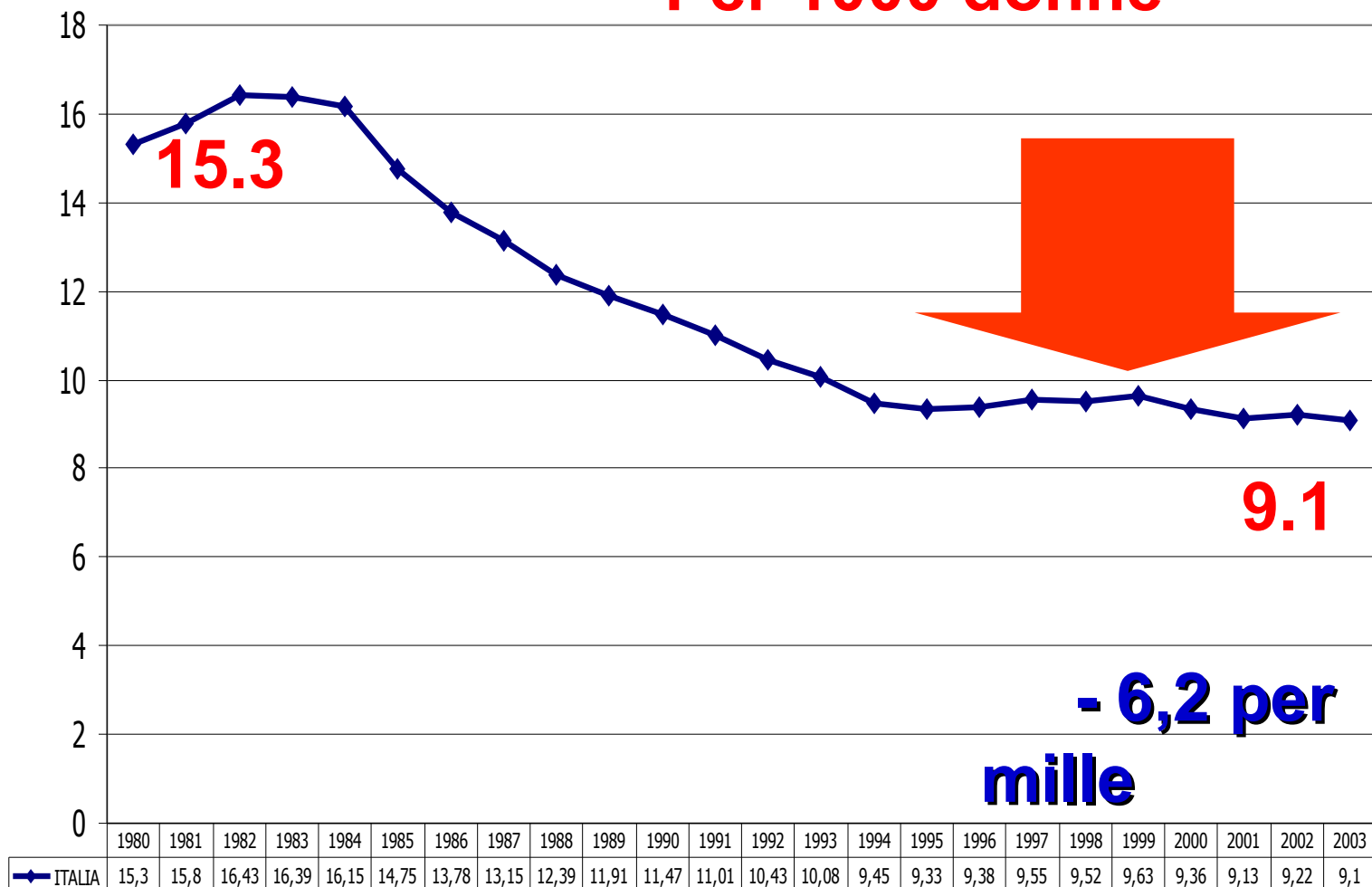


Trend Pillole del giorno dopo



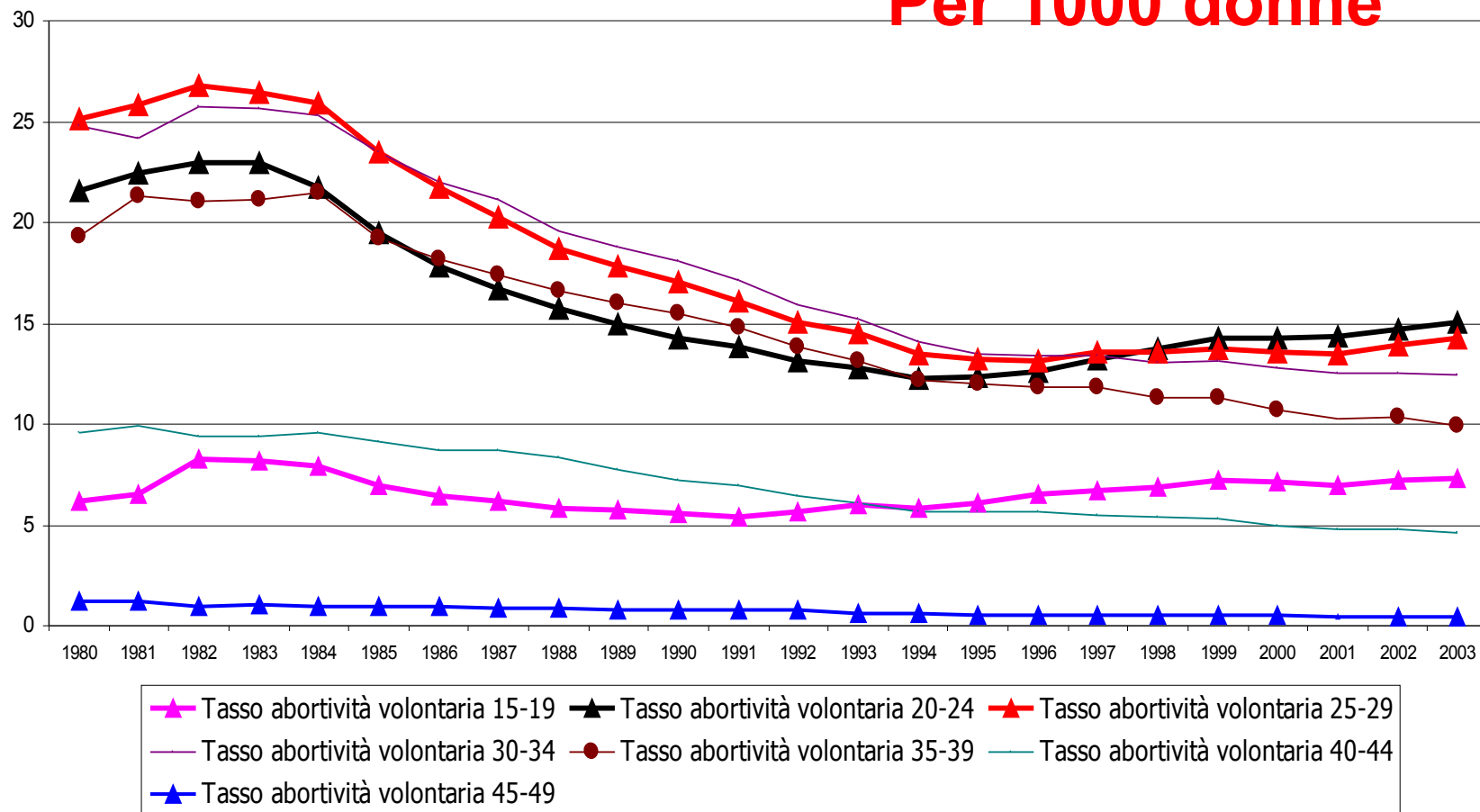
Tasso abortività volontaria 15-49 anni

Per 1000 donne



Tasso abortività volontaria per fasce di età

Per 1000 donne



Il dato critico

- Il 55% delle donne che utilizza la pillola del giorno dopo ha meno di 20 anni
- Il 45% viene assunto da donne tra i 20 e i 50 anni

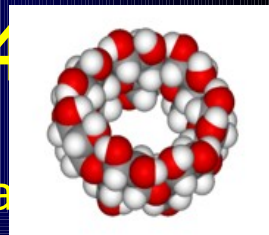
Incremento d'uso della pillola del giorno dopo come contraccezione

Le proposte
contraccettive
più attuali per
l'adolescente

Che cos'è la pillola al drospirenone



- è un contraccettivo orale a basso dosaggio che contiene 3 mg DRSP e 20 µg EE
- si somministra giornalmente per 24 giorni seguito da un intervallo senza ormoni di 4 giorni (regime **24/4**)
 - Lasciando in tal modo un minore intervallo senza l'assunzione di ormoni



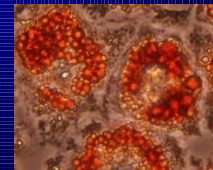
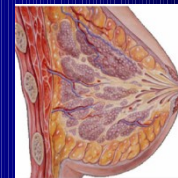
DRSP: “a class of it’s own”

Oltre al comprovato effetto neuroattivo e antimineralcorticoide, da alcuni dati sperimentali emergono segnali di peculiari effetti biologici:

Aumento allopregnalolone ed β -endorfine
(*Genazzani et.al*)

Ridotta stimolazione tessuto mammario
(*Otto et al; Bray et. Al.*)

Blocco della adipogenesi negli adipociti
(*Caprio et al*)



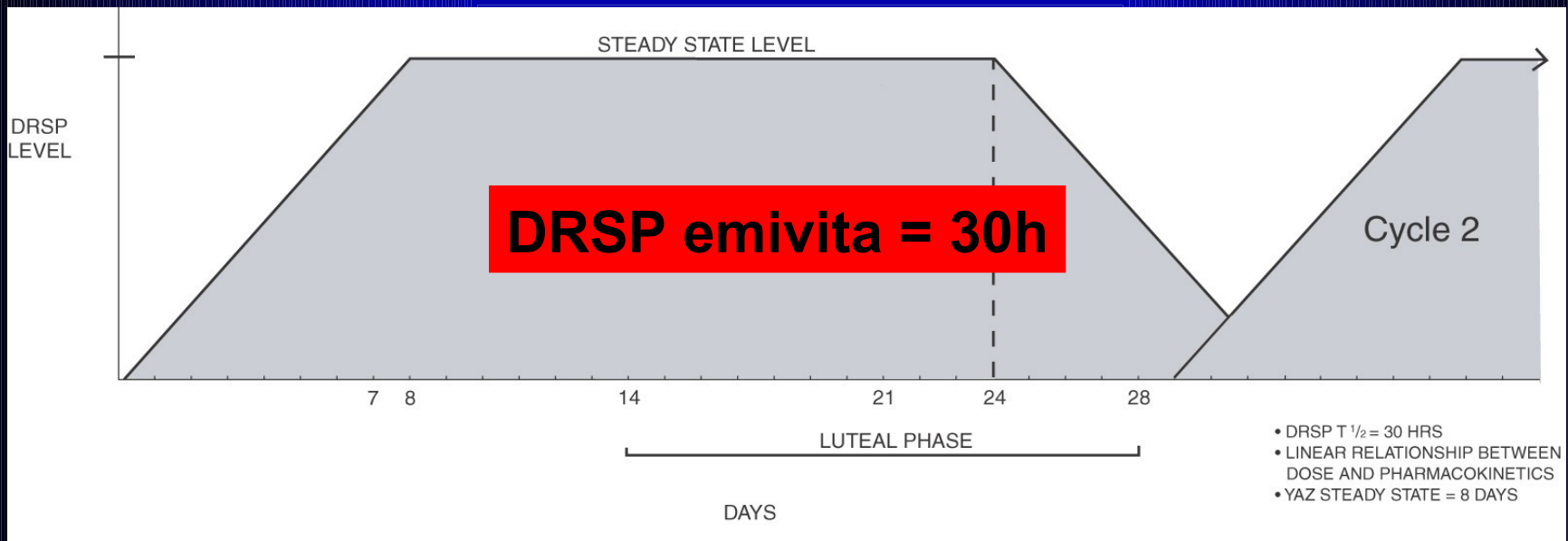
Farmacologia della pillola al
drospirenone: 24 + 4 giorni

=

**riduzione dell'intervallo
senza ormoni**

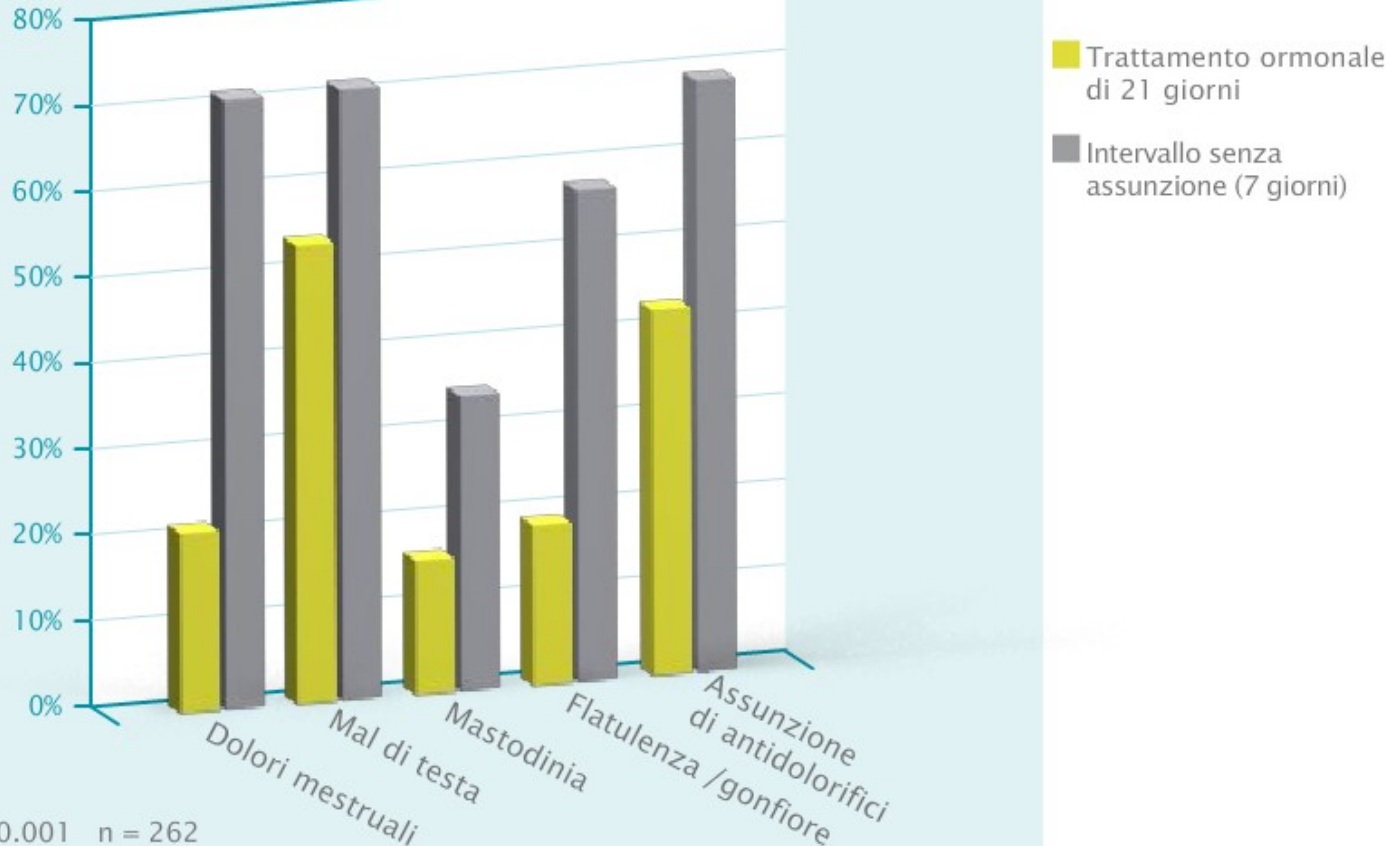
3 giorni in più di DRSP con emivita di 30h

garantiscono **“una presenza per 28 giorni”**



Sintomi da privazione e sintomi del periodo mestruale

Sintomi



Valore P <0.001 n = 262

Sulak et al. 2009

Riduzione dell'intervallo senza ormoni

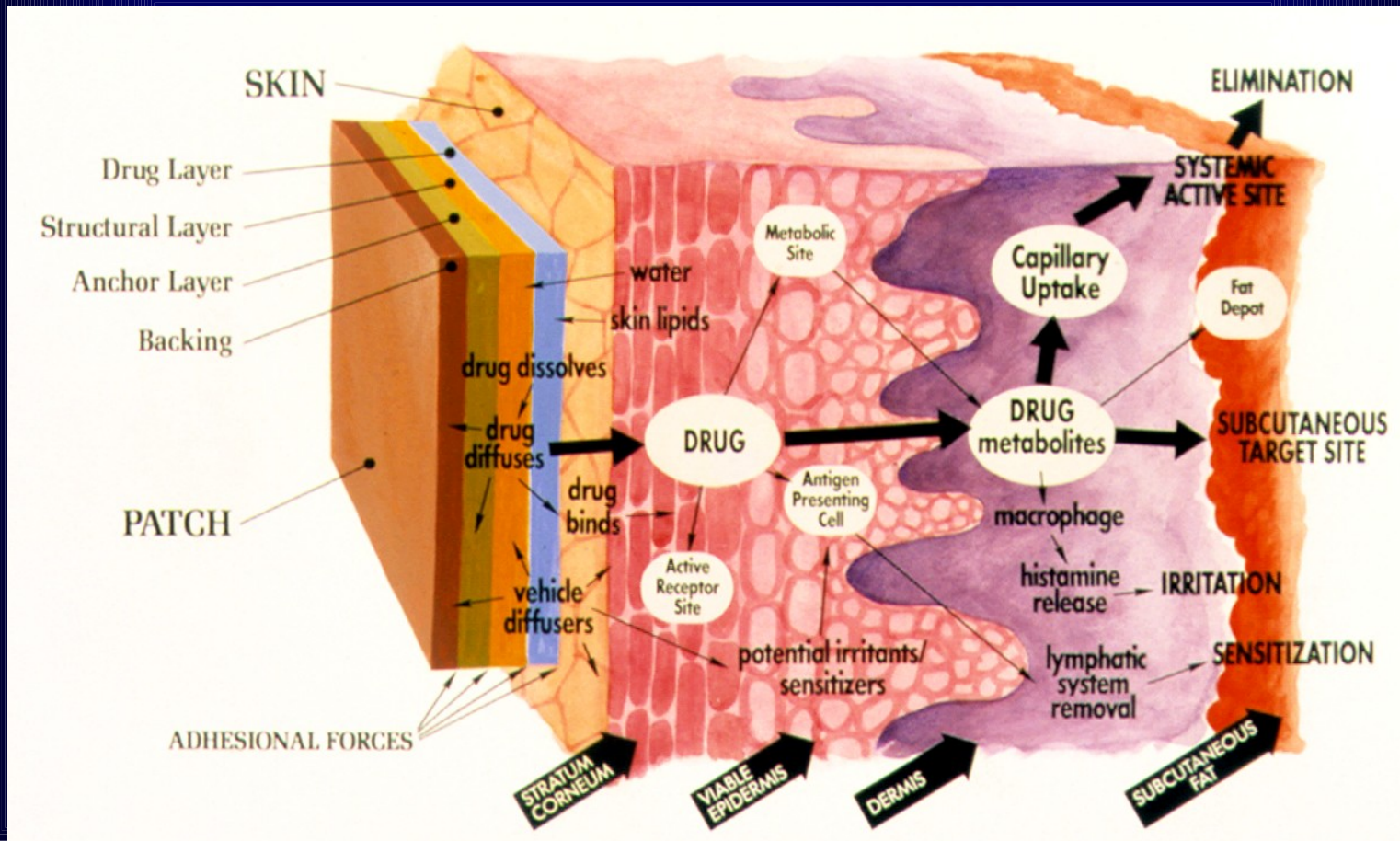
- Ridotta attività ovarica con minori fluttuazioni ormonali
- 3 giorni in più di attività antimineralocorticoide ed antiandrogena
- Maggior consolidamento dei benefici del DRSP
- Ulteriore margine di sicurezza contraccettiva *in caso di una compliance non ottimale*
- Riduzione dei sintomi da deprivazione, dei sintomi durante il periodo mestruale
- Miglior controllo del ciclo

Vantaggi della pillola al drospirenone 24+4

- Ottima efficacia contraccettiva
- Lieve effetto diuretico = maggior controllo del peso
- Attività antiandrogena:
efficacia su acne e irsutismo
- Riduzione di dismenorrea e
sindrome premestruale severa

La contraccezione
transdermica:
I vantaggi per
l'adolescente

Fattori della via transdermica



➔ **“Usare la forza dei gradienti senza forzare”**

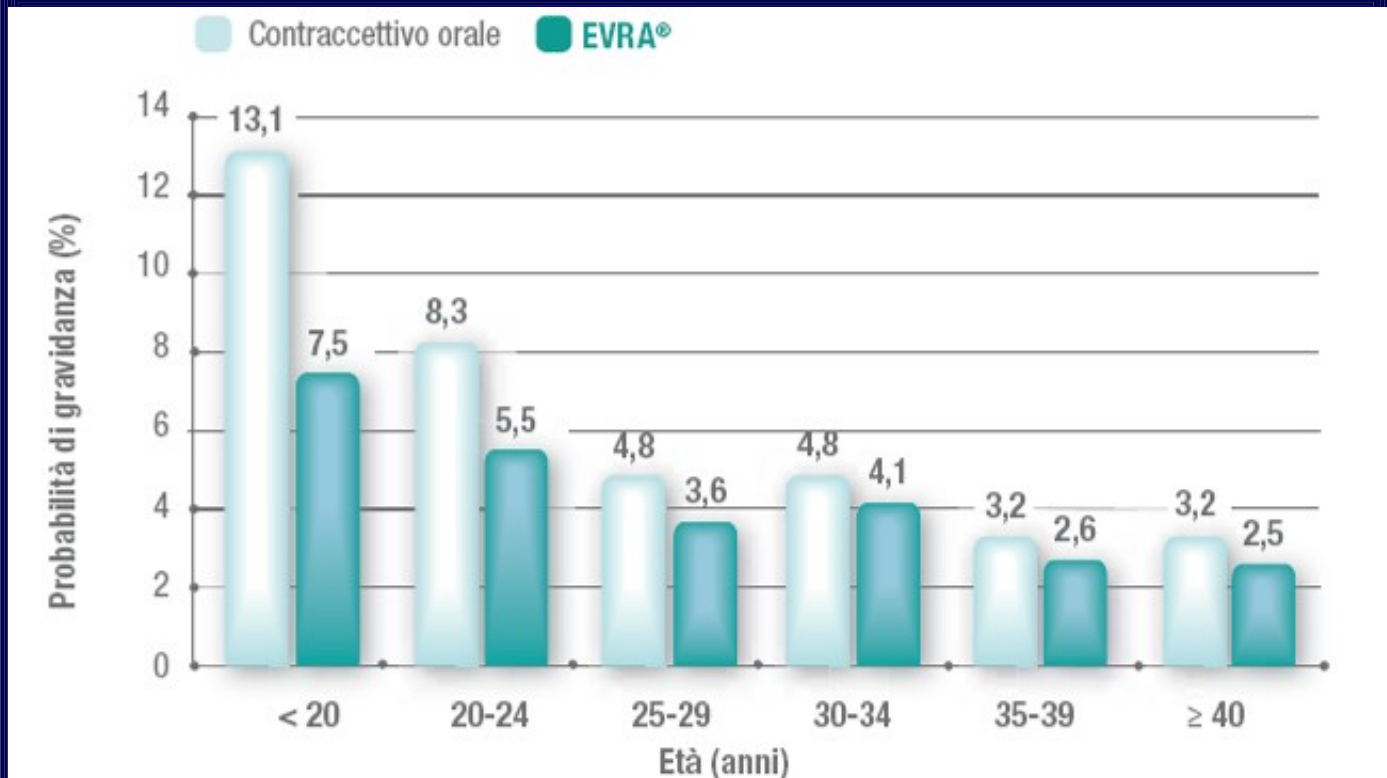
Il cerotto contraccettivo

- Contiene 20 gamma di etinilestradiolo e 600 mg di norelgestromina, catabolita del norgestimato
- Va assunto una volta alla settimana per tre settimane, iniziando dal primo giorno del ciclo mestruale.
- Efficacia: 99% ; reversibilità 100% ;
innocuità

Solide conferme

1. Efficacia

Efficacia documentata nella 'vita reale'



Probabilità di gravidanza con Evra rispetto ai contraccettivi orali combinati in rapporto all'età, calcolata teoricamente sulla base di una 'assunzione reale'.

Soppressione dello sviluppo follicolare

Esemplificazione del diametro follicolare massimo medio osservato dopo 2 cicli di trattamento eseguiti correttamente con EVRA, con un contraccettivo orale trifasico (LNG-EE) e con un contraccettivo orale monofasico (LNG-EE)
 $p < 0.05$ evra vs orale trifasico; $p < 0.001$ evra vs orale monofasico

Pierson R.A., Archer D.F., Moreau M. et al. Fertil Steril 80 (1): 34-42, 2003



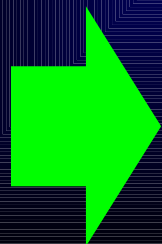
EVRA

CO trifasico

CO monofasico

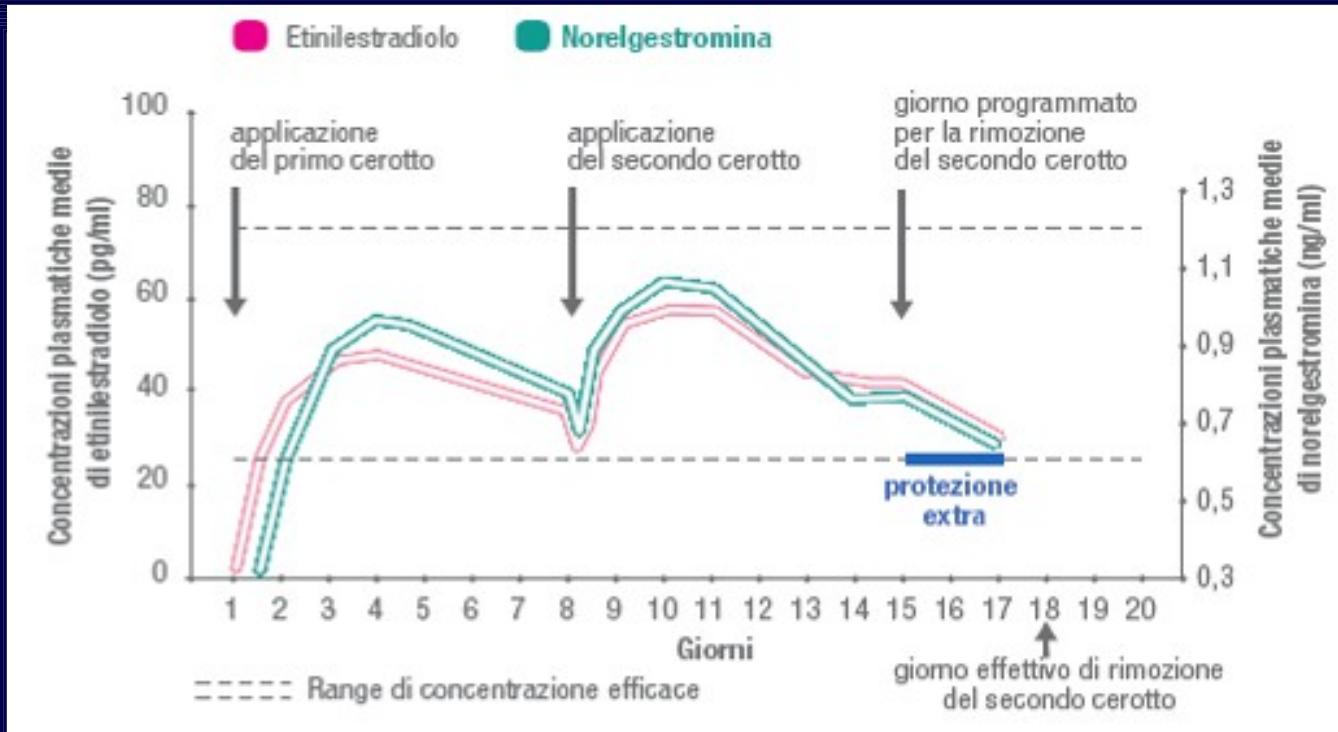
Con un follicolo dominante il cui diametro è > 14 mm c'è un'alta probabilità che si verifichi un'ovulazione

Baerwald A.R., Olatunbosun O.A., Pierson R.A. Fertil Steril, 86 (1): 27-35, 2006



Livelli plasmatici costanti
↓
Maggiore inibizione dell'ovaio

Efficacia contraccettiva anche in caso di dimenticanza



Concentrazioni plasmatiche di norelgestromina e di etinilestradiolo dopo una dimenticanza di tre giorni nella sostituzioni di Evra

ASSICURA DUE GIORNI DI 'EXTRA' PROTEZIONE

Solide conferme

2. Compliance e aderenza

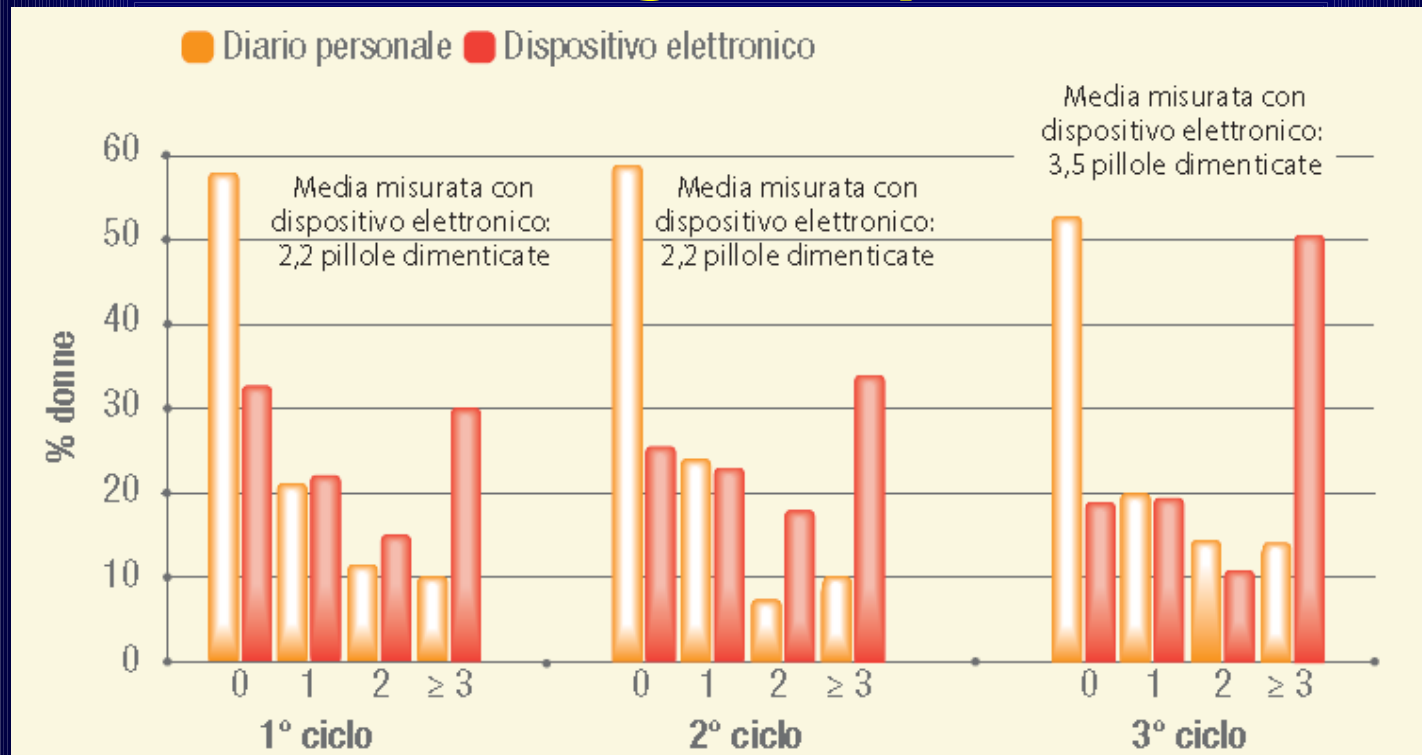
con cerotto

vs

vulnerabilità d'uso

Contraccezione orale e dimenticanza

E' sottostimata e aumenta con la durata d'uso: "fatigue da pill use"?



Percentuale di donne (n=103) e numero di pillole dimenticate secondo il diario personale o un dispositivo elettronico applicato alla confezione.

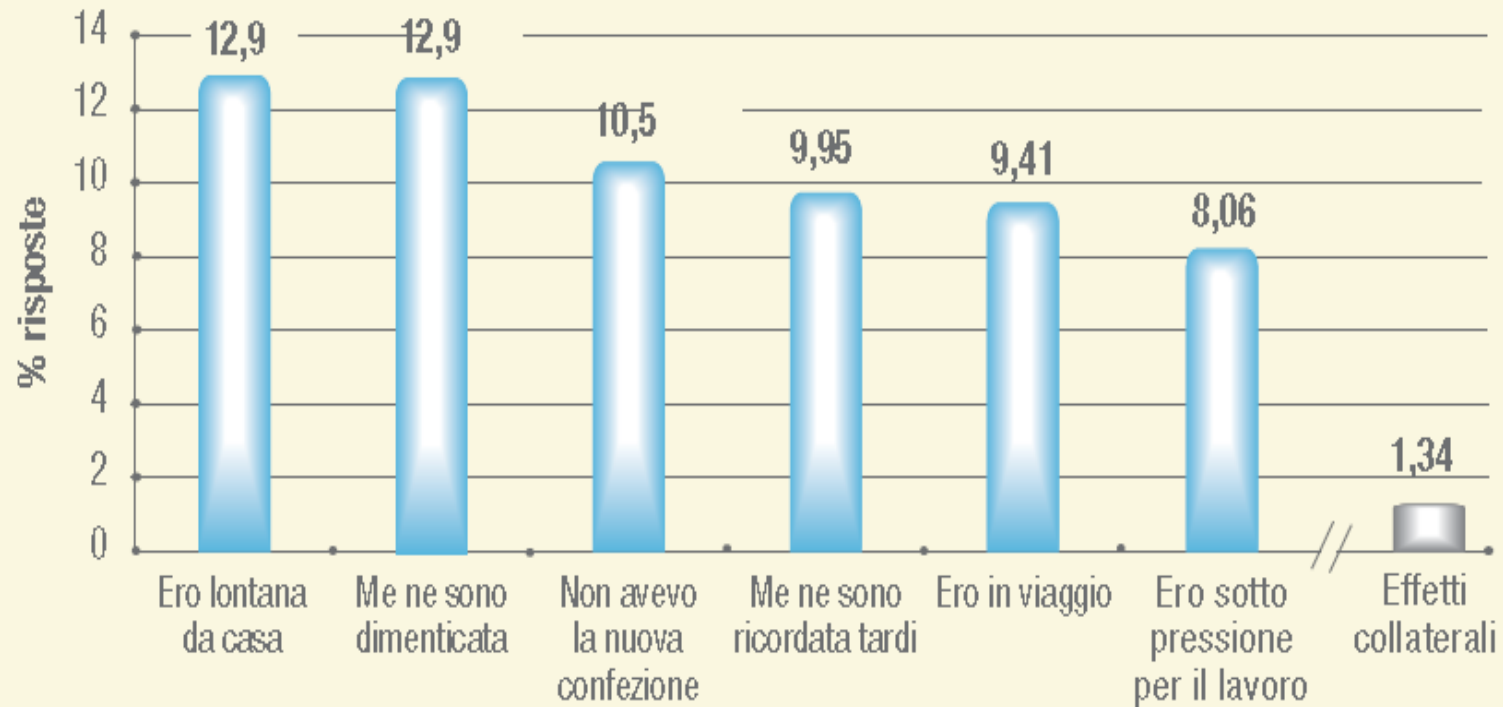
Potter et al. Family Planning Perspectives, 1996 28:154-158

Diari: in media 1 pillola missed per cycle

Dati elettronici: in media 2.6 pillole missed per cycle. Molti missed in giorni consecutivi, nel week-end o al re-start

Contraccezione orale e dimenticanza

Non è legata agli effetti collaterali

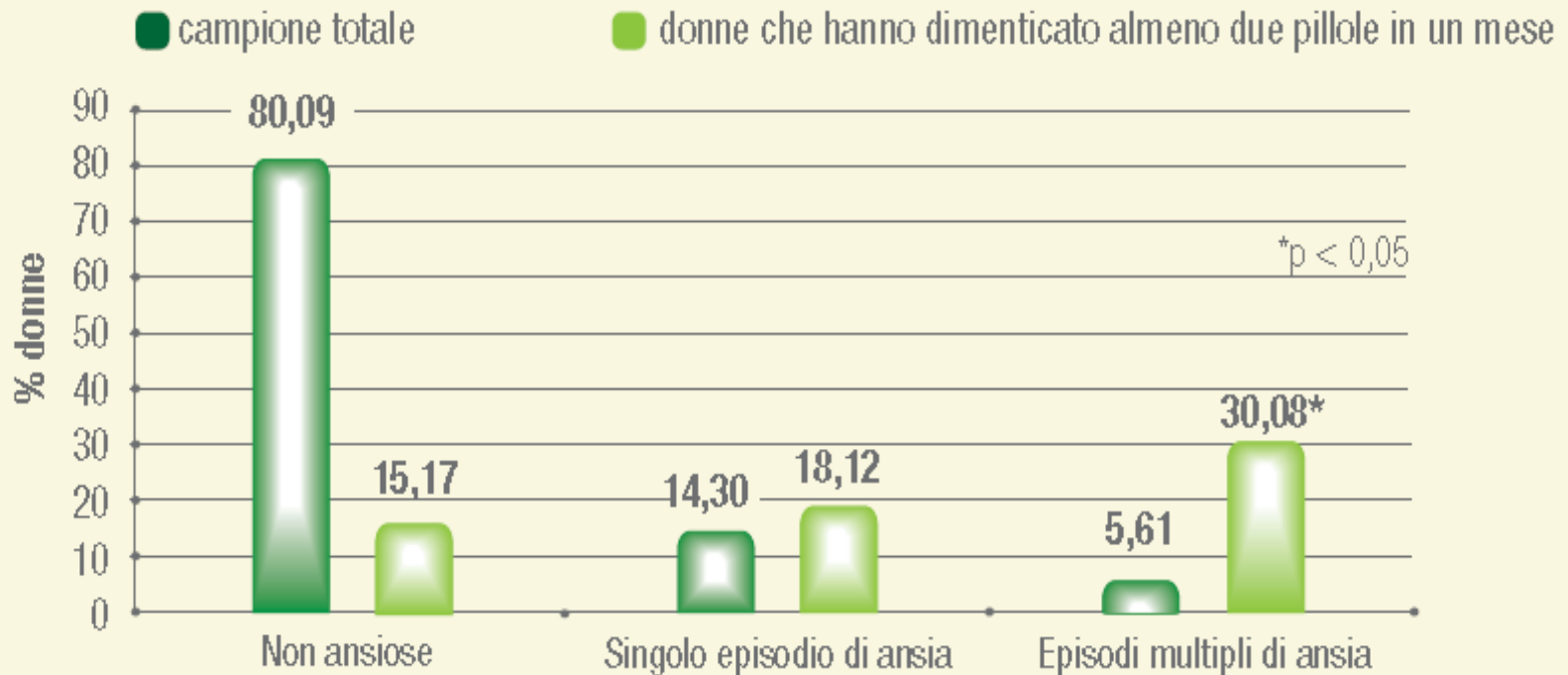


Prime 6 ragioni riportate da 141 donne per la non assunzione di una pillola contraccettiva. Gli effetti collaterali rappresentano in % la motivazione meno frequentemente riportata dalle donne.

Smith & Oakley. J Mid Wom Health, 2005 50:380-385.

Contraccezione orale e dimenticanza

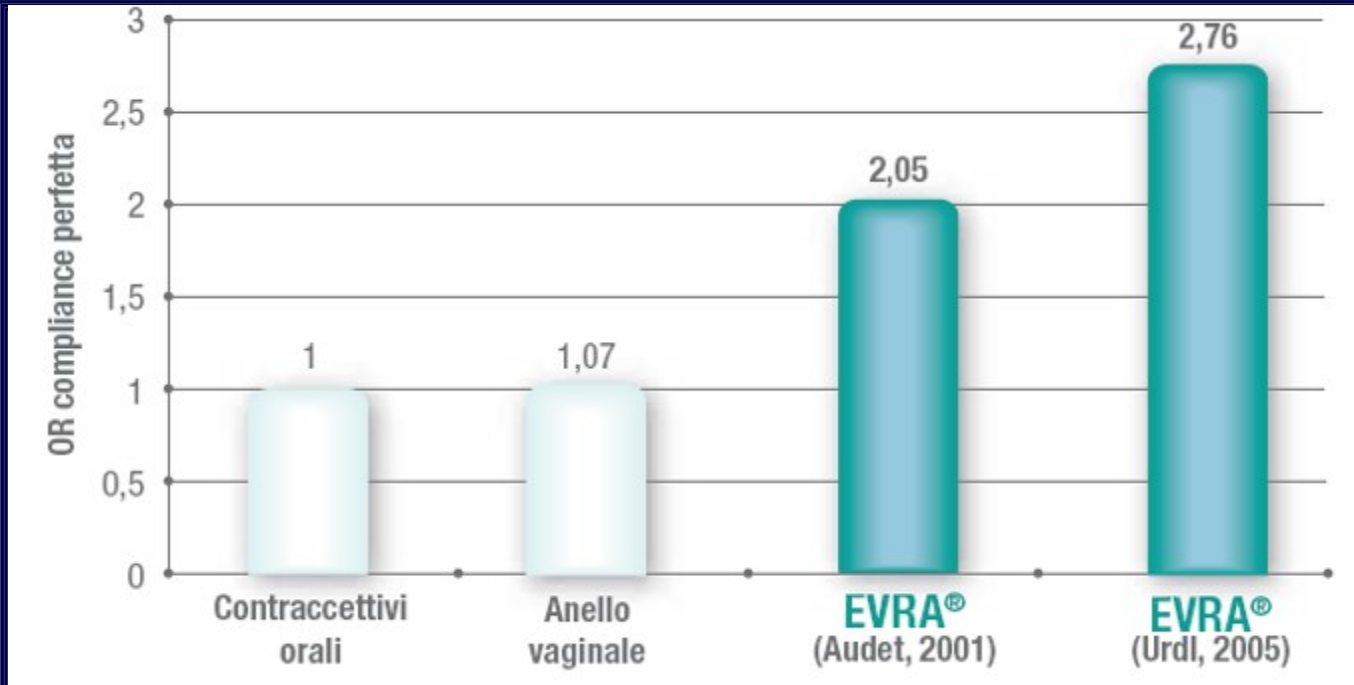
Risente dello stato ansioso



Correlazione fra stato ansioso e dimenticanze nell'assunzione della pillola contraccettiva in 1.438 donne.

Walsemann & Perez. Health Educ Behav, 2006 33:197-214.

Cerotto: migliore compliance tra le formulazioni ormonali



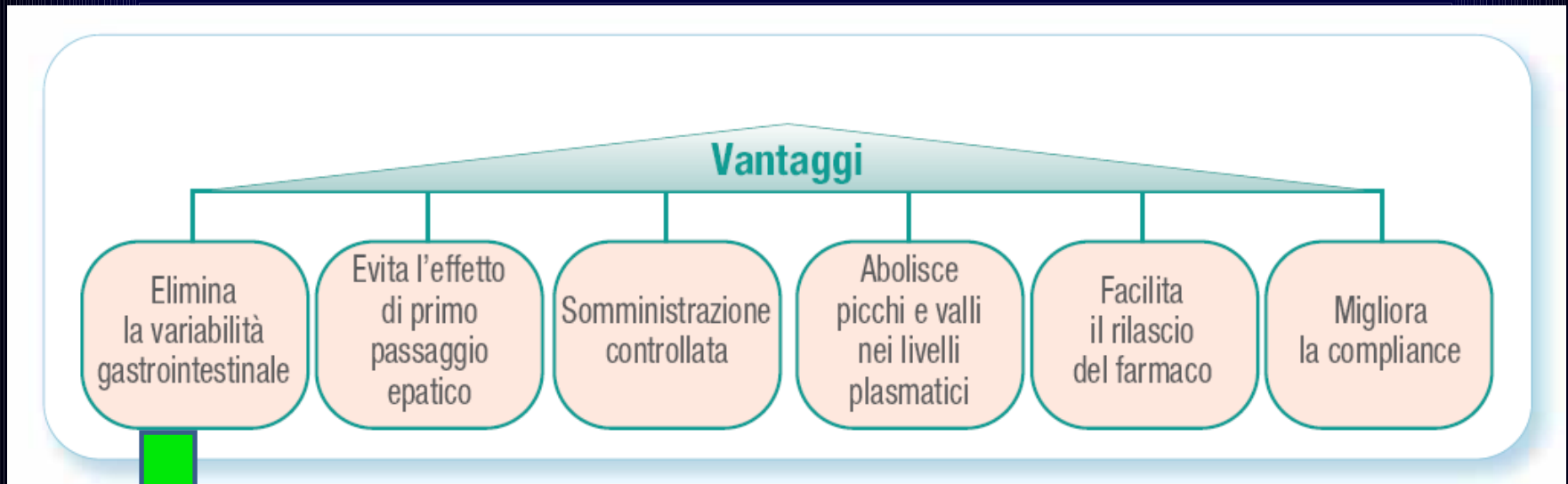
Odds Ratio (OR) relativo alla compliance perfetta per ciclo di trattamento dell'anello vaginale e di Evra® rispetto al contraccettivo orale (Cochrane review: livello di evidenza 1a).

Riduce la differenza tra efficacia e efficienza,

Solide conferme

**3. Plus della via
transdermica**

EVRA[®]: i vantaggi per la donna

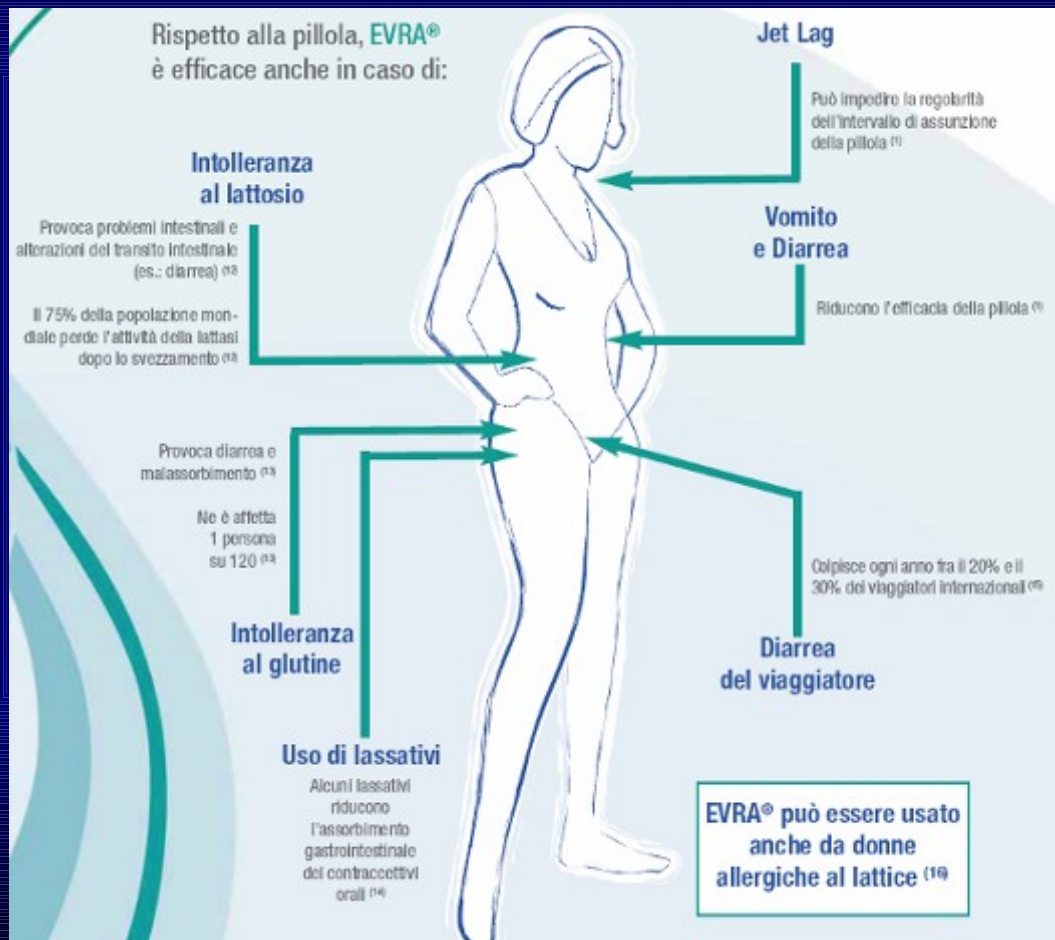


**Prima scelta in
Sindrome del
Colon Irritabile
(IBS)
e Rettocolite
Ulcerosa
N. Scariche/die!**

Burkman R.T. Am J Obst Gynecol, 2007
Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R. Nat Rev Drug Discov, 2004
Graziottin A. Patient Adher. Pref, 2008

EVRA®: non risente delle condizioni che alterano l'assorbimento gastrointestinale

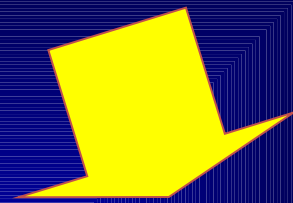
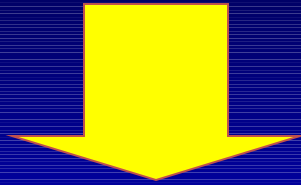
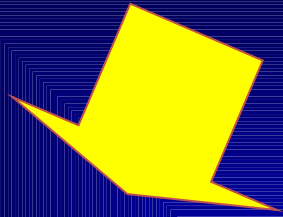
Waselmann K.M., Perez A.D. Health Edu Behav, 2006
Abrams L.S., Skee D., Natarajan J. et al. Fertil Steril, 2002



Solide conferme

**4. terapia di acne
e disturbi da
iperandrogenismo**

“ANDROGENICITA’” dei PROGESTINICI

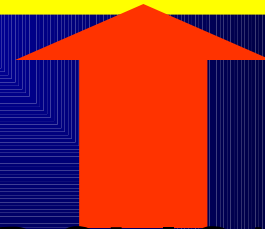


COMPETIZIONE CON
TESTOSTERONE PER
LEGAME CON SHBG

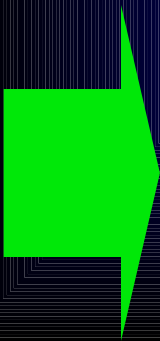
AFFINITA' DI LEGAME
PER I RECETTORI PER
GLI ANDROGENI

EFFETTI SU

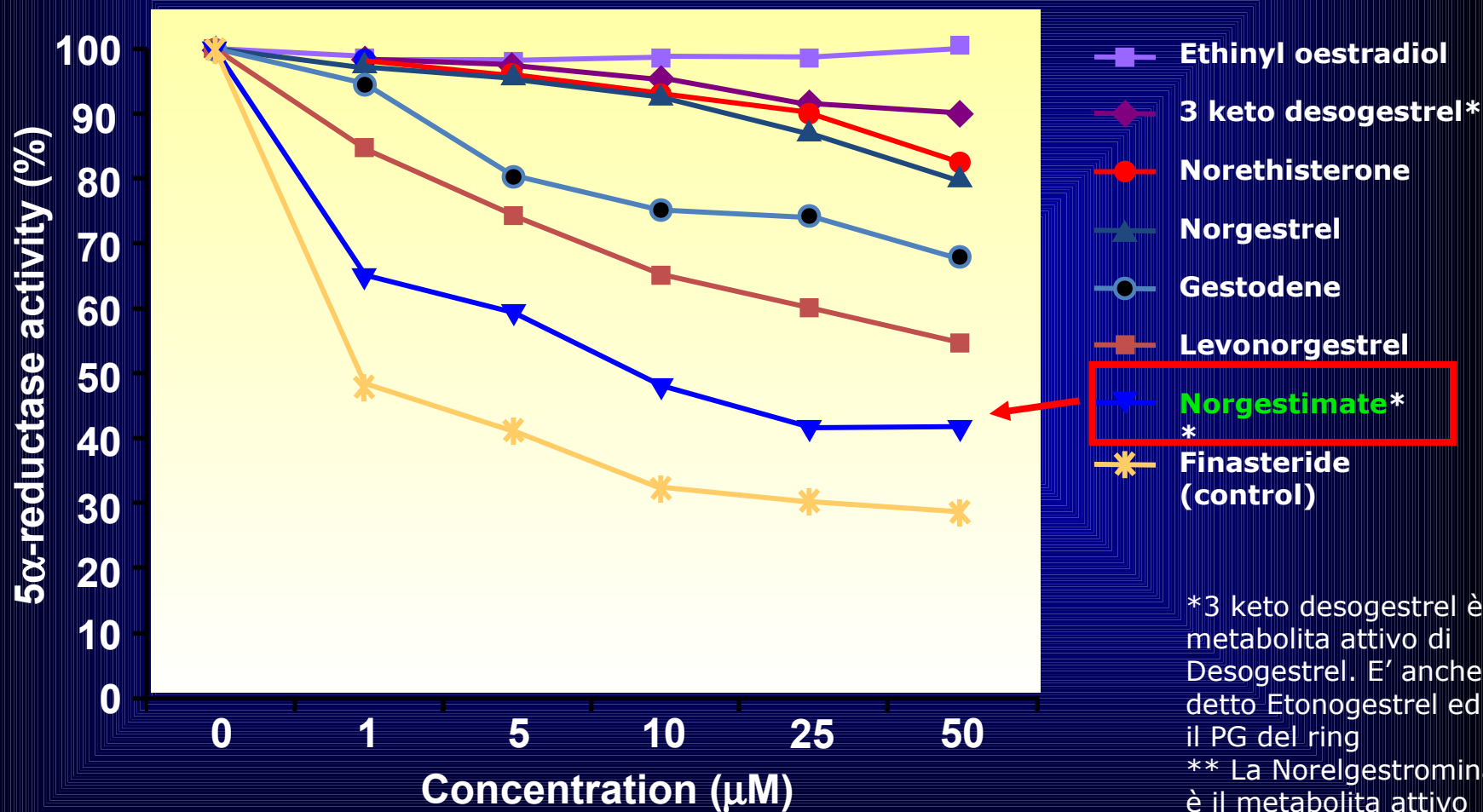
5 α -REDUTTASI



MODULAZIONE DEL METABOLISMO
DEGLI
ANDROGENI CON
NORGESTIMATON/NORELGESTROMINA



Inibizione 5 α -reduttasi: enzima responsabile conversione T in DHT



*3 keto desogestrel è il metabolita attivo di Desogestrel. E' anche detto Etonogestrel ed è il PG del ring
** La Norelgestromina è il metabolita attivo primario del Norgestimate

La pelle è il prototipo di organo androgeno-dipendente

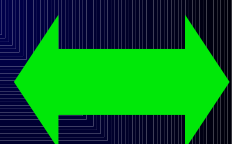
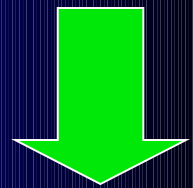


*NGM = norgestimate, progeneritore metabolico della norelgestromina

Fig. 2. Photograph of a patient before (A) and after (B) 6 months of norgestimate/ethinyl estradiol use.

	Month 0	Month 3	Month 6	p value
Skin surface lipids				
Suprasternal	71.73 ± 29.43	63.67 ± 38.02	52.27 ± 37.33	<i>0.0074</i>
Left forehead	148.40 ± 47.63	138.13 ± 52.55	111.30 ± 56.75	<i>0.0247</i>
Left back of the hand	4.63 ± 2.70	2.93 ± 2.10	1.93 ± 1.80	<i>0.0015</i>
Skin hydration				
Suprasternal	84.73 ± 8.80	84.50 ± 4.84	81.57 ± 8.19	0.1225
Right forehead	73.27 ± 7.77	73.60 ± 7.49	75.07 ± 11.34	0.9048
Right back of the hand	59.17 ± 8.18	60.63 ± 8.14	57.50 ± 7.48	0.4607

p < 0.05 was considered significant (italics).



Solide conferme

**5. basso rischio
tromboembolico**

TABLE II

**Spontaneous reports of PE/DVT/ST/MI*
received from North America, U.S. and Canada;
(period from market introduction to December 31, 1995).**

<i>Products</i>	<i>Total</i>				<i>Total Events Reported</i>	<i>Total Cycles Distributed</i>
	<i>PE</i>	<i>DVT</i>	<i>ST</i>	<i>MI</i>		
Norgestimate- containing OCst†	4	6	2	1	13	47,163,874
Desogestrel- containing OCst‡	19	19	5	0	43	35,923,637

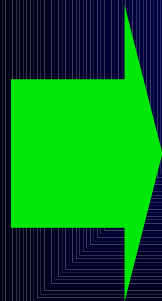
PE - pulmonary embolus; DVT - deep vein thrombosis; ST - stroke; MI - myocardial infarction.

*Data calculated by reported terms

†Ortho-Cyclen (Cilest) tablets, Ortho Tri-Cyclen (Tri-Cilest) tablets.

‡Ortho - Cept tablets.

Notes: Canadian cycle data for desogestrel are only represented through October 31, 1995. Individual patients may have reported more than one event.

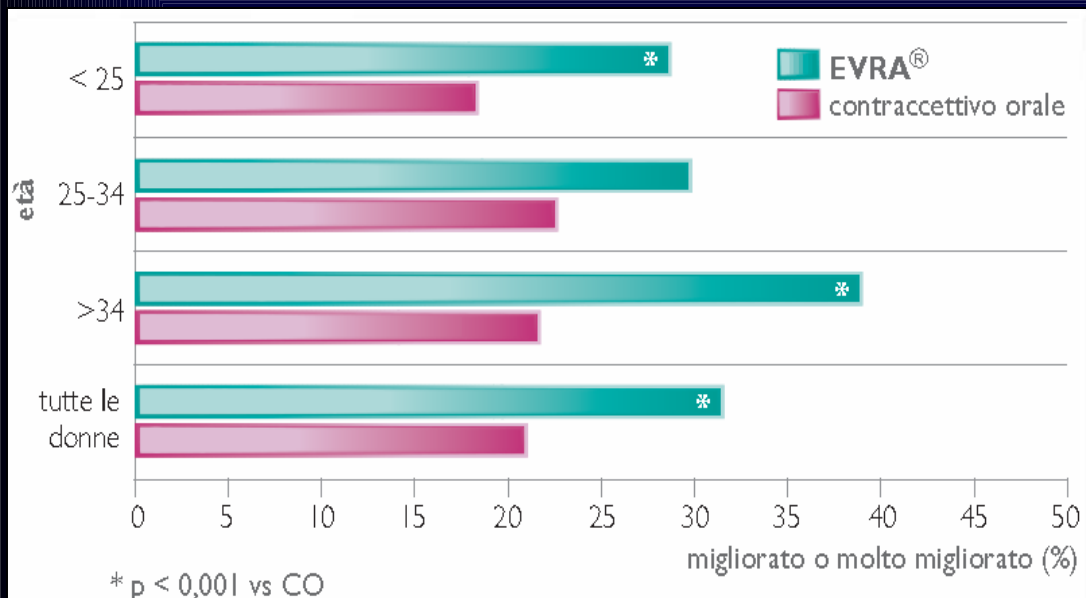


**Il rischio di TEV con norgestimato è inferiore
rispetto alle pillole di 3[^] generazione e simile
a quello delle pillole di 2[^] generazione**

Solide conferme

6. miglioramento PMS

EVRA®: BENESSERE FISICO ED EMOTIVO

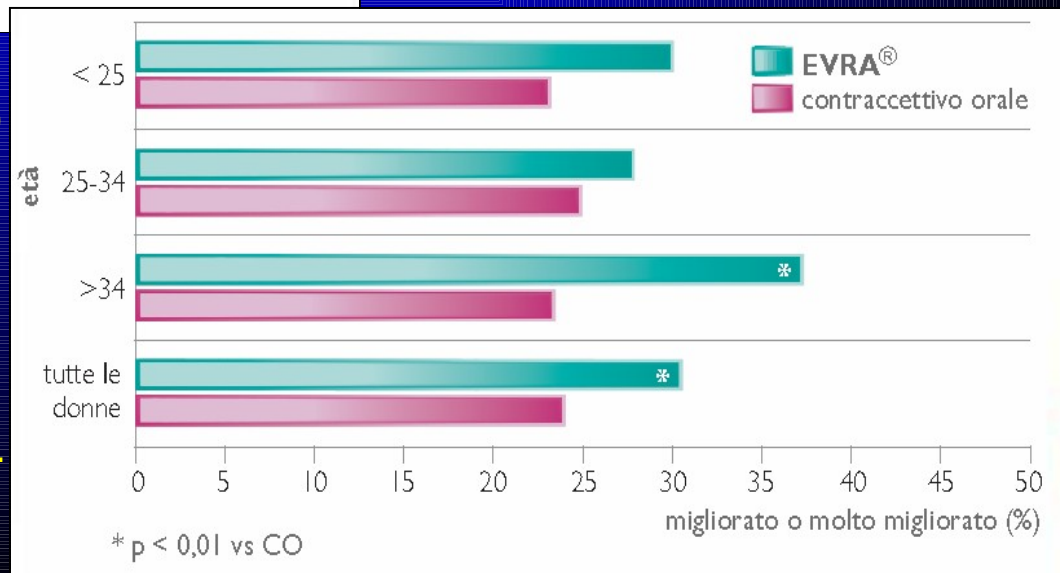


Percentuali di donne che ritengono che il loro stato di **benessere fisico** sia migliorato o molto migliorato rispetto al periodo precedente il trattamento con un contraccettivo orale* o con EVRA®

Urđl et al, 2005.

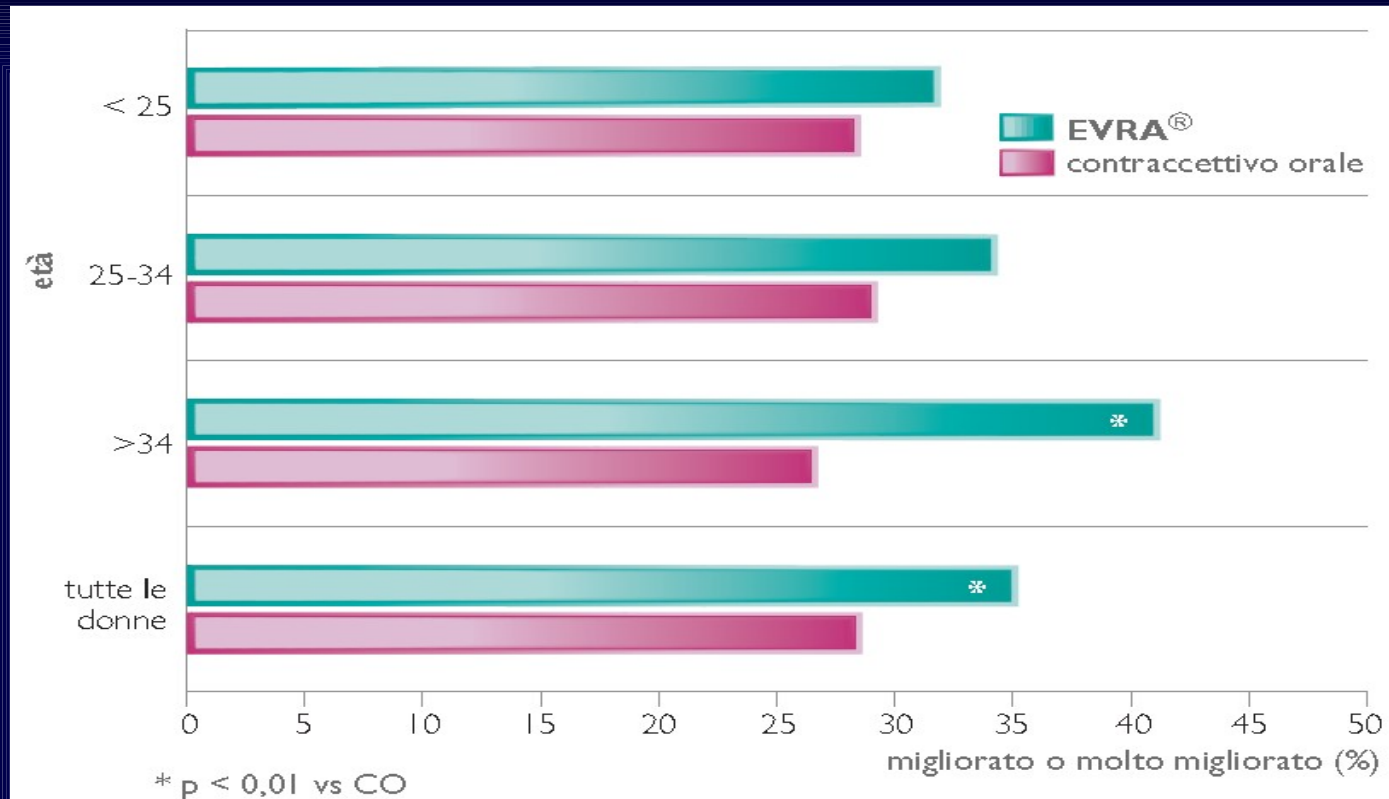
Percentuali di donne che ritengono che il loro stato di **benessere emotivo** sia migliorato o molto migliorato rispetto al periodo precedente il trattamento con un contraccettivo orale* o con EVRA®

Urđl et al, 2005.



*CO è MERCILON, EE 20 mcg E DSG 150 mcg

EVRA®: BENESSERE PREMESTRUALE



Percentuali di donne che ritengono che il loro stato di **benessere premenstruale** sia migliorato o molto migliorato rispetto al periodo precedente il trattamento con un contraccettivo orale* o con EVRA®

Urđl et al, 2005.

Sindrome premenstruale

- PMS affligge fino al 20% delle donne
- Sintomi psichici es. depressione, ansia, irritabilità
- Sintomi fisici es. gonfiore, mastalgia
- Nelle forme moderate o severe interferisce con vita personale, sociale e professionale
- 6-10% è PMDD
- E' associata alle fluttuazioni ormonali

**Pillola contenente
EE/norgestimato.**

**Norgestimato è
progenitore metabolico
della norelgestromina**



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

Green-top Guideline
No. 48
December 2007

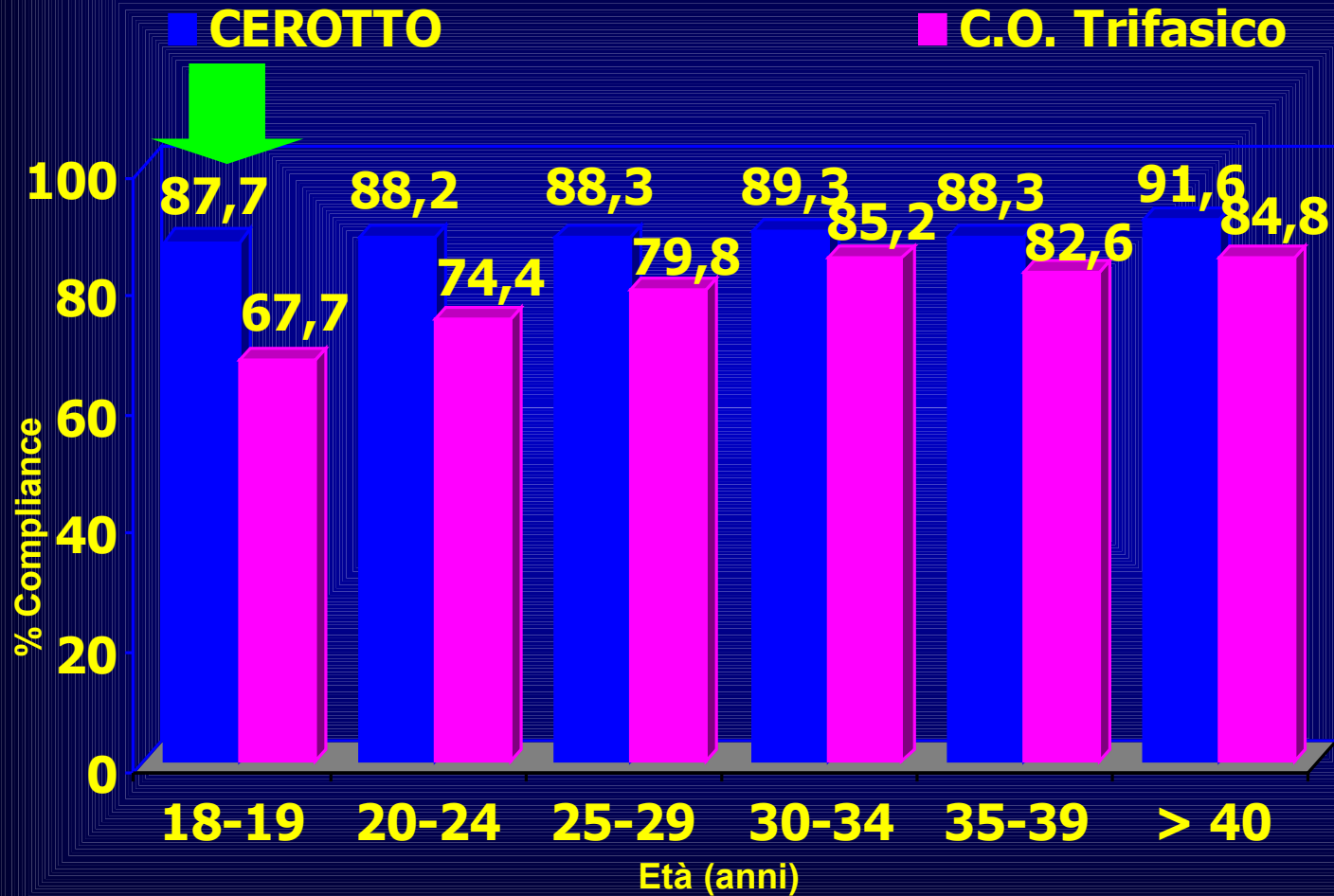
Figure 1. Possible treatment regimen for the management of severe PMS

First Line

Exercise, cognitive behavioural therapy, vitamin B6
Combined new-generation pill, such as Yasmin® **Cilest®** (cyclically or continuously)
Continuous or luteal phase (day 15–28) low-dose SSRIS

MANAGEMENT OF PREMENSTRUA

Compliance per fasce di età



Conclusioni.

Le solide evidenze a disposizione:

- Confermano i dati di efficacia, di compliance, aderenza e soddisfazione d'uso, e i plus della via transdermica
- Equiparano il rischio Tromboembolico a CO
- Indicano significativi effetti terapeutici sul fronte dell'acne e della PMS



**Una contraccezione ben scelta
è amica della sessualità**