

## Nuove opzioni contraccettive

Fra le ragioni più importanti alla base dell'elevato tasso di gravidanze indesiderate nei Paesi Occidentali vi è sicuramente lo scarso uso di metodi contraccettivi efficaci; ciò soprattutto a causa dei timori circa gli effetti collaterali e la scarsa compliance di metodi che richiedono un'adesione giornaliera. Negli ultimi cinque anni tuttavia, diverse metodiche di contraccezione caratterizzate da maggiore maneggevolezza e tollerabilità sono divenute disponibili. Il cerotto contraccettivo funziona con modalità simili alle formulazioni orali, ma richiede una sola applicazione settimanale. L'anello vaginale che rilascia estrogeni ed etonorgestrel richiede una sola applicazione mensile. Un nuovo sistema intrauterino a rilascio controllato di levonorgestrel, garantisce la stessa efficacia contraccettiva dei dispositivi tradizionali a fronte di una ridotta incidenza di dismenorrea e menorragia. In questo articolo gli Autori passano in rassegna i vantaggi di queste nuove opzioni contraccettive rispetto a quelle tradizionali.

### New contraceptive options

#### Summary

Primary reasons for the high rate of unplanned pregnancy in Western countries include scarce use of effective contraceptive methods due to fear of side-effects and poor compliance with contraceptive methods requiring daily adhesion. Nevertheless, in the last five years several easy forms of contraception became available, from the vaginal ring to the new contraceptive patch. The contraceptive patch works the same way as oral contraceptive pills but requires only once a week application by the patient. The vaginal ring with estrogens and etonorgestrel only requires once-monthly application by the women. A new intrauterine system releasing levonorgestrel provides the same contraceptive efficacy as traditional intrauterine devices but is associated with a lower incidence of menorrhagia and dysmenorrhea. In this article the Authors review the advantages of the new contraceptive options over conventional pill.


Melis GB, Paoletti AM, Orrù M, et al. *New contraceptive options. Trends Med* 2004; 4(4):295-303.

© 2004 Pharma Project Group srl

**Gian Benedetto Melis, Anna Maria Paoletti, Marisa Orrù, Monica Pilloni, Francesca Marotto, Stefania Fratta, Francesca Ranuzzi, Stefano Floris, Stefano Lello**

Dipartimento Chirurgico Materno Infantile e di Scienze delle Immagini, Clinica Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Università degli Studi di Cagliari

**Key words:**  
**contraception**  
**vaginal ring**  
**patch**  
**intrauterine devices**

 **Gian Benedetto Melis**  
 Clinica di Ostetrica e Ginecologia  
 Ospedale Civile "S. Giovanni di Dio"  
 Via Ospedale, 46  
 09124 Cagliari

**L**a contraccezione ormonale ha permesso che un problema che l'umanità si è sempre posto, il controllo delle nascite, potesse essere affrontato con un sistema che sfrutta un meccanismo fisiologico, il feed-back negativo sull'asse ipotalamo ipofisario, con conseguente riduzione drastica della secrezione di gonadotropine ed assenza dell'ovulazione. Questo meccanismo potrebbe essere paragonato a quello che si instaura nella donna in corso di gravidanza, quando le alte concentrazioni di estrogeni e progesterone secreti dalla placenta creano un feed-back negativo sulla secrezione di gonadotropine<sup>1,2</sup>. Tuttavia, sin

dall'iniziale diffusione dei metodi contraccettivi ormonali è risultato evidente che il contenuto ormonale, rappresentato da estrogeni e da composti ad azione progestinica, poteva interferire sulla salute della donna. Pertanto, nell'arco di pochi anni si è assistito ad un'importante modificazione del contenuto ormonale, con l'introduzione di progestinici di seconda generazione, come il levonorgestrel (LNG) e di terza generazione quali il desogestrel, (DSG) ed il gestodene (GSD)<sup>3</sup>. Contemporaneamente, si è passati a dosi di estrogeni sempre più basse, così da disporre di composti che pur utilizzando un contenuto

**Tabella 1.** Benefici della contraccezione ormonale: effetti diretti ed indiretti degli ormoni associati all'inibizione della secrezione di LH, al blocco dell'ovulazione ed all'inibizione della steroidogenesi ovarica.

Diretti	Indiretti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dismenorrea</li> <li>• Acne</li> <li>• Dolore in occasione dell'ovulazione</li> <li>• Dolore pelvico da endometriosi</li> <li>• Cisti ovarica funzionale</li> <li>• Prevenzione del cancro di endometrio, ovaio, colon</li> <li>• Prevenzione delle displasia cistica mammaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sanguinamenti uterini anomali (Abnormal Uterine Bleeding-AUB)</li> <li>• Prevenzione dell'osteoporosi</li> <li>• Prevenzione delle malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease-PID)</li> </ul>

ormonale minimo (15 mcg di etinil-estradiolo associati a 60 mcg di GSD) garantissero meglio le caratteristiche richieste ad un contraccettivo<sup>3</sup>.

### La percezione del problema in Italia

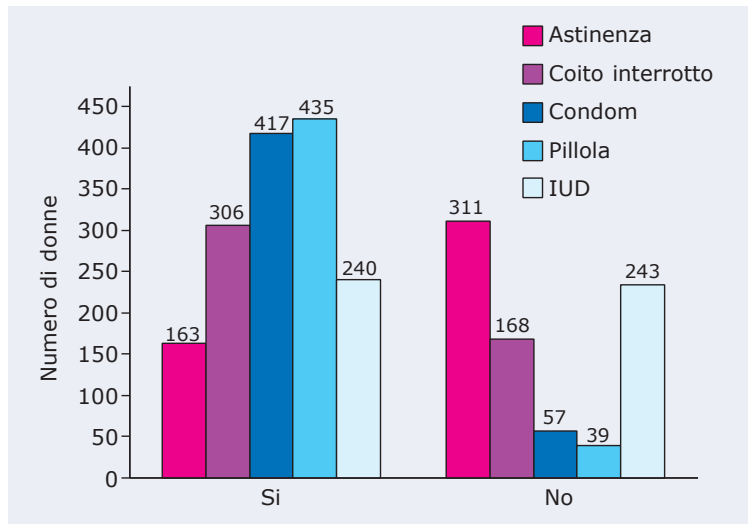
L'efficacia contraccettiva, la sicurezza sulla salute, la reversibilità del metodo alla sua interruzione e la tollerabilità sono le caratteristiche fondamentali del contraccettivo ideale. Non deve inoltre essere trascurato che l'uso del contraccettivo ormonale comporta anche benefici accessori sulla salute e sulla qualità di vita<sup>3</sup>. Tra i benefici della contraccezione ormonale dobbiamo ricordare quelli correlati all'inibizione della steroidogenesi ovarica e quelli dipendenti dall'effetto diretto degli steroidi contenuti nel contraccettivo stesso (tabella 1).

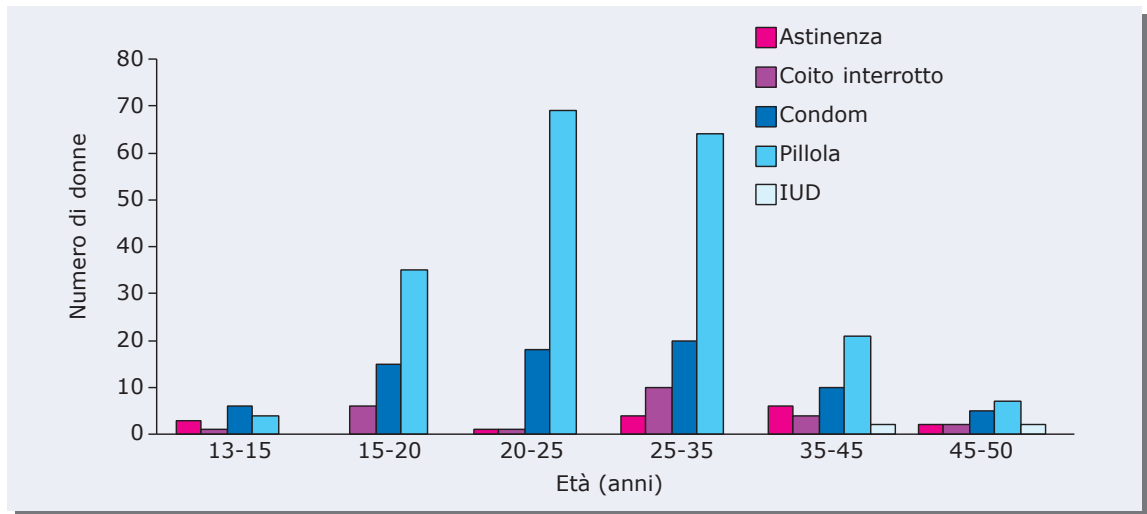
Nonostante ciò, l'uso del contraccettivo ormonale ha trovato alcune resistenze e la sua diffusione è diversa nei diversi continenti. Ciò sembra correlato a problemi culturali, religiosi ed etici che differenziano le diverse società. Anche in Italia, che tra i Paesi Europei è tra i minori utilizzatori della contraccezione ormonale, si notano differenze

importanti tra Nord, Centro e Sud, con un minore uso nelle regioni meridionali. Tra le regioni meridionali, l'unica a differenziarsi è la Sardegna, nella quale si registra il maggior uso di contraccettivi ormonali tra tutte le regioni italiane. Una nostra recente indagine, condotta presso istituzioni di cura pubbliche (Clinica Ginecologica ed Ostetrica e Consultori della Città di Cagliari) ha messo in evidenza che anche nelle fasce più giovani esiste una buona conoscenza dei metodi contraccettivi. Ancora, è emerso che il metodo contraccettivo ormonale orale (pil-

lola) è tra i più conosciuti (figura 1) e, sicuramente, il più utilizzato non solo dalle donne giovani ma anche da quelle comprese in una fascia di età più avanzata (45-50 anni) (figura 2). Tale atteggiamento nei confronti della contraccezione ormonale da parte delle donne sarde è confermato dalle osservazioni epidemiologiche dell'ISTAT sulle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG). La Sardegna è stata la regione italiana in cui più precocemente si è assistito ad un calo dell'uso dell'IVG come metodo di pianificazione delle nascite.

**Figura 1.** Conoscenza dei diversi metodi contraccettivi tra le donne informate (474 sulle 504 intervistate) al momento di inizio dell'attività sessuale.



**Figura 2.** Metodo contraccettivo usato in relazione alla fascia di età.

## Le nuove linee di ricerca

La ricerca sulla contraccezione ormonale si è sviluppata su due grandi linee: 1) ridurre la dose ormonale; 2) sintesi di progestinici innovativi. Accanto a LNG, DSG e GSD, è importante menzionare un progestinico con spiccate proprietà antiandrogeniche, quale il ciproterone acetato (CPA), che associato all'etinilestradiolo (EE) permette che donne con caratteristiche di iperandrogenismo ottengano, oltre alla contraccezione, anche significativi benefici su irsutismo, acne, seborrea ed alopecia<sup>4</sup>. Nella continua ricerca di ottenere la migliore tollerabilità, un progestinico innovativo, quale il drospirenone (DRSP), sembra offrire le migliori prospettive sul controllo della ritenzione idrica e sui sintomi correlati, quali aumento di peso e sintomi premenstruali<sup>5</sup>. Inoltre, con i contraccettivi ormonali contenenti DRSP sono stati segnalati anche effetti positivi sul controllo dell'umore e sui sintomi psicologici<sup>6,7</sup>.

Sebbene i contraccettivi ormonali orali (CO) a basse dosi e

contenenti i più recenti progestinici abbiano raggiunto un livello ottimale nella scala dei requisiti richiesti al contraccettivo ideale, la possibilità di somministrazione mediante vie diverse rispetto a quella orale è un'ulteriore ed interessantissima prospettiva, soprattutto nelle donne che abbiano difficoltà alla assunzione giornaliera del CO. Le vie di somministrazione non orale prevedono o l'assorbimento per via transvaginale da parte di sistemi a forma di anello che vengono posizionati nel fornice vaginale posteriore o, più recentemente, l'assorbimento transdermico da parte di sistemi che vengono applicati sulla cute (cerotto). Sia con l'uno che con l'altro metodo, non è necessaria la somministrazione giornaliera. Il sistema a cerotto contiene ormoni in quantità tali da svolgere l'effetto contraccettivo per 7 giorni, mentre l'anello vaginale contiene una quantità di ormoni capace di esercitare l'effetto contraccettivo per ben 21 giorni. Altri metodi contraccettivi ormonali recenti sono rappresentati dai dispositivi intrauterini a dismissione di progestinico (levonorgestrel) che agisco-

no non attraverso il blocco dell'ovulazione, ma grazie a modificazioni dell'endometrio che sfavoriscono l'annidamento embrionario.

## Sistema contraccettivo transdermico (cerotto)

La composizione ormonale del cerotto attualmente disponibile in commercio è norelgestromina (NGMN), composto ad azione progestinica e metabolita primario del norgestimato<sup>8,9</sup> ed EE, l'estrogeno più diffusamente impiegato nei CO. La disponibilità giornaliera di NGMN è 150 mcg, mentre quella dell'EE è 20 mcg. È interessante notare che la composizione ormonale del cerotto è uguale a quella dei

**L'introduzione di un'associazione progestinica simile per dosaggio e composizione a quella presente nei contraccettivi orali, ma attiva per via percutanea, costituisce un progresso in termini di compliance.**

contraccettivi orali a basso dosaggio. E' tuttavia importante focalizzare l'attenzione sulle caratteristiche del progestinico impiegato. Come sopra detto, si tratta del metabolita primario del norgestimato che, in aggiunta ad una spiccata selettività per il recettore progestinico, ha minima affinità per i recettori degli androgeni<sup>8,9</sup> e nessuna affinità di legame per la SHBG<sup>10</sup>. Questa proprietà farmacodinamica è molto importante, perché permette che la totalità del progestinico sia biodisponibile e che esso non competa con gli androgeni per il legame con la SHBG. Ciò comporta che la quota di SHBG, aumentata grazie all'azione dell'EE, è totalmente libera di legarsi agli androgeni, con potenziamento dell'attività antiandrogenica. L'emivita del NGMN è >28 ore, così da garantirne l'effetto oltre le 24 ore<sup>8,9,11</sup>. Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che dopo applicazione del cerotto a livello dei glutei, dell'addome inferiore, del torace (eccetto il seno) o del braccio, non si osservano differenze farmacocinetiche significative<sup>11,12</sup>. E' interessante notare che gli ormoni mantengono concentrazioni stabili nell'arco dei sette giorni di dismissione e che le concentrazioni ormonali sono ancora nel range contraccettivo per circa 48 ore dal momento in cui il

cerotto venga staccato o non sostituito dopo sette giorni: qualora si verificasse una dimenticanza di 1-2 giorni nella successiva apposizione del cerotto, si manterrebbe dunque l'effetto contraccettivo<sup>13</sup>. Inoltre, l'assorbimento dei preparati direttamente a livello del circolo ematico permette di ridurre qualsiasi interferenza gastrointestinale, con assenza del primo passaggio epatico. I vantaggi del sistema contraccettivo a cerotto sono quindi la migliore tollerabilità gastrica, il limitato effetto epatico, i livelli plasmatici di ormoni costanti nel tempo e l'aumento della compliance.

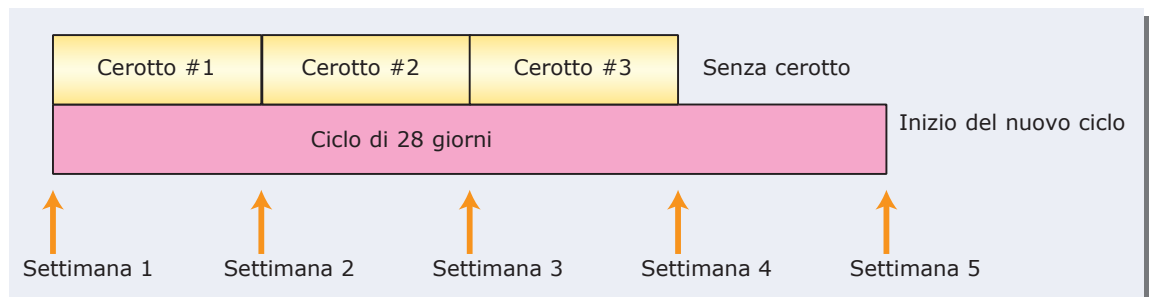
Il rischio che il cerotto possa staccarsi dal sito di applicazione è virtualmente inesistente, se si considera che anche dopo permanenza in luoghi umidi e caldi, come le saune, questo evento non si è verificato<sup>14</sup>. Dallo schema di somministrazione del cerotto (figura 3), si evince che la sostituzione del cerotto deve avvenire ogni sette giorni per tre settimane; una settimana è libera dal trattamento e all'ottavo giorno si ri-posiziona il cerotto sulla cute, scegliendo, per ogni applicazione, una zona cutanea differente da quella precedentemente utilizzata<sup>15,16</sup>.

Gli studi sull'efficacia contraccettiva di questo cerotto sono molto interessanti. I dati comparativi con i CO dimostrano

l'assoluta sovrapposibilità dei due metodi, come si evince della scarsa percentuale di fallimento e del basso indice di Pearl<sup>16</sup>. La stabilità delle concentrazioni ormonali sembra il fattore più importante nell'indurre un'elevata efficacia contraccettiva che, anche in caso di interruzione del trattamento, è maggiore per il cerotto che per la via orale<sup>17</sup>. Il diametro del follicolo misurato ecograficamente in corso di uso inappropriato di diversi contraccettivi ormonali, è risultato più inibito con il cerotto contraccettivo che con CO, sia in formulazione monofasica che trifasica<sup>17</sup>.

Il controllo del ciclo è risultato simile a quello dei CO, con scarsa incidenza di sanguinamenti intermestruali<sup>15</sup>. Anche gli effetti collaterali sono risultati minori rispetto a quelli presenti con i CO. E' stata segnalata anche una bassa percentuale di irritazione cutanea al sito di applicazione (2,6%)<sup>15</sup>. Molto importante per la tollerabilità è che il mancato primo passaggio epatico impedisce che l'EE attivi il sistema renina-angiotensina, con riduzione della ritenzione idrosalina e quindi tendenza agli edemi. In effetti, anche i dati sulle modificazioni del peso corporeo in corso di contraccettione con cerotto non mettono in evidenza variazioni in eccesso del peso<sup>18,19</sup>. Attualmente, sono in corso stu-

**Figura 3.** Schema di trattamento contraccettivo ormonale con cerotto transdermico.



**Il cerotto garantisce livelli estrogenici costanti nel tempo e con meno picchi plasmatici. Ciò si traduce in minori effetti collaterali.**

di per verificare se anche il cerotto contenente EE a dosi inferiori a 20 mcg/die sia capace di esercitare un valido effetto contraccettivo. Recenti studi sembrano indicare nella dose di 15 mcg di EE al giorno la dose limite per inibire l'ovulazione, mentre con 10 mcg al giorno questo effetto non è più presente<sup>20</sup>.

Sebbene non siano ancora stati pubblicati studi in merito, è verosimile che la farmacocinetica degli ormoni contenuti nel cerotto riduca fortemente gli effetti avversi degli estrogeni sulla coagulazione. Al momento è possibile concludere che il cerotto contraccettivo offre una valida alternativa ai CO, permettendo alla donna una maggiore scelta del contraccettivo più idoneo alle sue caratteristiche.

In aggiunta al cerotto contenente EE e NGMN, sono tuttora in corso studi clinici su cerotti contenenti dosi diverse di EE in associazione al progestinico GSD. Questi studi non sono ancora oggetto di pubblicazione e sarà interessante verificare se anche con i cerotti contenenti GSD si mantengano quelle caratteristiche che rendono l'attuale formulazione molto ben tollerata, con pochi effetti collaterali ed una migliore maneggevolezza del trattamento. La possibilità di disporre di un cerotto con un progestinico diverso è comunque di estremo interesse per permettere alle donne anche nell'ambito della contraccezio-

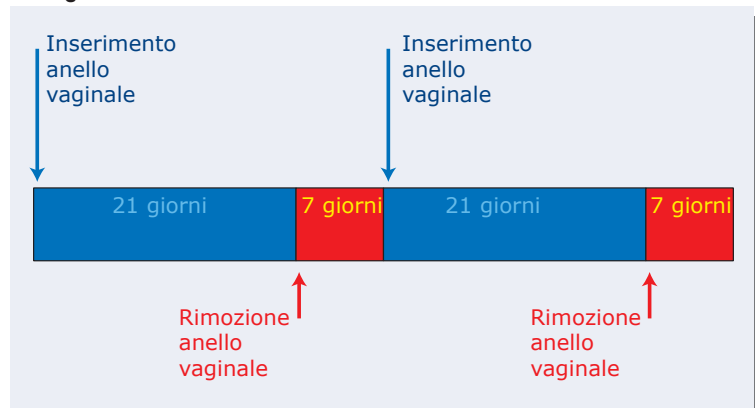
ne ormonale transdermica una maggiore scelta.

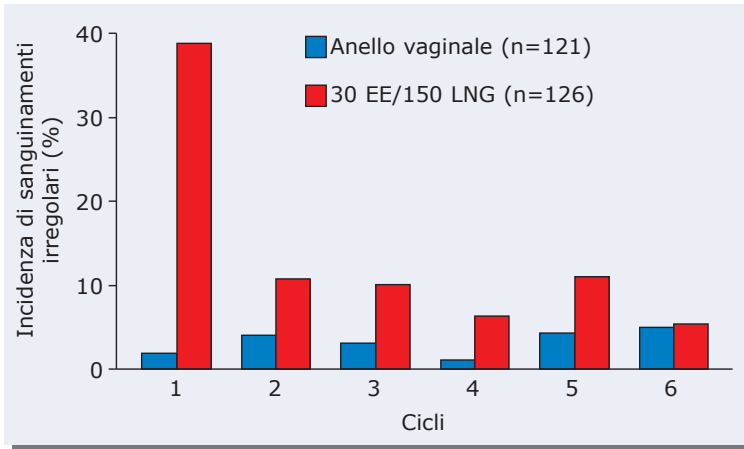
### Sistema contraccettivo transvaginale (anello)

La composizione ormonale dell'anello contraccettivo finora disponibile in commercio è EE quale componente estrogenica, e etonorgestrel (ENG) come componente progestinica. L'anello che contiene questi ormoni è flessibile, anallergico, trasparente, di materiale plastico (etilene vinilacetato-EVA). Le sue dimensioni sono 5,4 cm con uno spessore di appena 4 mm. Esso contiene in totale 2,7 mg di EE e 11,7 mg di ENG<sup>21</sup>. L'anello rilascia costantemente una posologia giornaliera di 15 mcg di EE e di 150 mcg di ENG. La caratteristica dell'anello è quella di permettere un rilascio continuo e costante degli ormoni: la membrana ne consente la diffusione passiva secondo un gradiente di concentrazione, dall'interno dell'anello (dove la concentrazione è maggiore) all'esterno dell'anello, dove la concentrazione è minore. Ciò avviene nei punti in cui l'anello è a contatto con la parete vaginale<sup>21,22</sup>. L'anello deve essere completamente inserito in

vagina, anche se non è determinante la sua esatta posizione. La modalità di utilizzo prevede un anello per ciclo, con tre settimane di utilizzo continuato e una settimana libera (figura 4). Nel momento in cui si danno informazioni sull'uso dell'anello contraccettivo è importante segnalare che l'anello non deve essere posizionato sul collo dell'utero, perché il meccanismo d'azione non è quello di barriera ma di blocco dell'ovulazione dopo assorbimento degli ormoni attraverso la mucosa vaginale<sup>23</sup>. Per garantire una buona compliance è importante dare adeguate informazioni sulla sua rimozione; questa è semplice se si spiega alla donna che è sufficiente agganciare con un dito l'anello o afferrarlo tra il dito indice ed il medio e tirare verso l'esterno. I vantaggi dell'assorbimento ormonale per via transvaginale sono simili a quelli prima descritti per la somministrazione transdermica. Non esiste interferenza gastrointestinale, ed è quindi migliore l'assorbimento ormonale. Inoltre, l'assenza del primo passaggio epatico evita problemi di prima metabolizzazione. La via di somministrazione vaginale permette il superamento dovuto al disagio dell'as-

**Figura 4. Schema di trattamento ormonale contraccettivo con anello vaginale.**



**Figura 5.** Incidenza di sanguinamenti anomali. (Dati da Bjarnadóttir et al, 2002<sup>25</sup>).

sunzione quotidiana, impedisce l'interferenza gastrointestinale, non richiede alcun intervento medico, permette un rilascio controllato degli ormoni e nessuna fluttuazione dei livelli plasmatici<sup>21</sup>. E' stata dimostrata l'efficacia dell'anello nel bloccare l'ovulazione<sup>23</sup> e, su una vasta casistica l'indice di Pearl è risultato uguale a quello dei CO<sup>24</sup>. Nonostante la bassa posologia di ormoni utilizzati con l'anello, il suo uso è associato ad un eccellente controllo del ciclo, paragonabile e anche migliore a quello presente con CO a dosi di EE pari a 30 mcg /die<sup>22,25</sup> (figura 5).

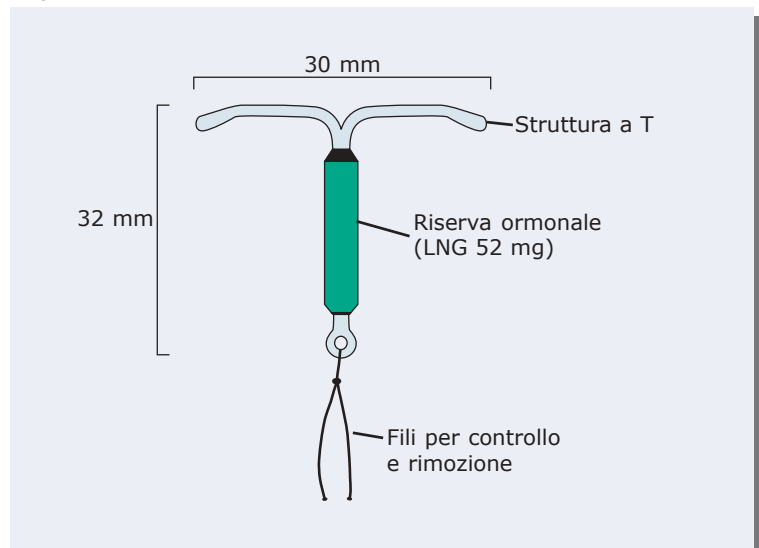
Il basso dosaggio ormonale presente nell'anello vaginale rende ragione di alcune caratteristiche metaboliche particolarmente positive: il confronto dei parametri lipidici in corso di trattamento con anello vaginale o con

CO con 30 mcg di EE dimostrano che la frazione LDL diminuisce con l'anello, ma non con il CO; allo stesso modo l'HDL aumenta con l'anello ma non con il CO<sup>26</sup>. Anche il peso corporeo non aumenta, anzi tende a diminuire in corso di trattamento contraccettivo con l'anello vaginale<sup>25</sup>. Anche i parametri della coagulazione<sup>27</sup> non sono influenzati negativamente dal trattamento contraccettivo con anello vaginale. Gli effetti

collaterali generali, così come quelli locali, sono stati riportati da una bassa percentuale di soggetti trattati<sup>24</sup>.

I dati sulla accettabilità del metodo sono molto incoraggianti, perchè la quasi totalità delle donne (99%) ha ritenuto che l'inserimento e la rimozione dell'anello non sono un problema<sup>22</sup>. Per l'anello vaginale, così come per tutti i sistemi contraccettivi che, indipendentemente dal loro meccanismo di azione, richiedono un coinvolgimento del partner al momento del rapporto sessuale, è stato determinante conoscere l'accettabilità maschile. Questa è stata buona: più del 70% dei partner non avverte la presenza dell'anello durante il rapporto sessuale; il 30% dei partner lo avverte occasionalmente, ma solo il 10% tra questi ultimi lo ritiene un elemento di disturbo del rapporto e del piacere sessuale<sup>28</sup>.

Quindi, l'uso dell'anello sembra offrire gli stessi vantaggi del cerotto in termini di farmacocinetica, efficacia e tollerabilità. Per l'anello, più che per il

**Figura 6.** Sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel. Questo sistema ha sia forma sia meccanismo d'azione diverso rispetto ai dispositivi intrauterini classici.

**L'anello vaginale consente di superare molti dei problemi connessi alla via orale e, nella donna opportunamente istruita, non crea disagi connessi al posizionamento intravaginale.**



cerotto, è importante dare informazioni dettagliate sul suo uso in modo da non incorrere in rischi di fallimento del metodo qualora non si osservino le semplici regole di applicazione e rimozione.

### Dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel

Come già accennato in precedenza, il dispositivo intrauterino a rilascio di LNG esercita un meccanismo contraccettivo diverso dai CO. Esso infatti inibisce la fecondazione tramite: 1) ispessimento del muco cervicale; 2) inibizione della motilità e funzione degli spermatozoi; 3) soppressione endometriale; 4) debole reazione reattiva a corpo estraneo. A ciò può aggiungersi anche l'inibizione dell'ovulazione, ma solo in alcuni cicli<sup>29,30</sup>. Il LNG, contenuto nel dispositivo, è presente in quantità di 52 mg, con la possibilità di dimettere l'ormone contenuto nella riserva alla posologia di 20 mcg al giorno. La figura 6 illustra la conformazione e le dimensioni di tale sistema. In relazione all'effetto progestinico esercitato direttamente a

livello endometriale, si antagonizza l'azione proliferativa degli estrogeni e, alla soppressione endometriale, segue una riduzione del bleeding mestruale. In questo modo, è stato riportato che dopo i primi tre mesi d'uso caratterizzati da aumento del bleeding e comparsa di spotting, successivamente si ha una tendenza all'ipomenorrea e entro il primo anno d'uso la totale assenza delle mestruazioni nel 20% delle utilizzatrici<sup>31</sup>. A paragone di altri dispositivi intrauterini, ad esempio quelli al rame, è stato calcolato che i giorni di sanguinamento con quello qui descritto sono molto inferiori sin dal quarto mese d'uso<sup>32</sup>. Il tasso di sicurezza contraccettiva è elevato se si considera che il tasso di errore globale è 0,14 per donne-anno, e il tasso cumulativo a 5 anni è 0,71 per 100 donne<sup>33,34</sup>. Il ritorno della fertilità dopo rimozione è sovrapponibile a quello calcolato con altri dispositivi intrauterini<sup>35,36</sup>. A sei mesi dalla rimozione di questo o di IUD rilasciante rame, il tasso cumulativo di gravidanza è identico (60%). Oltre all'efficacia contraccettiva, è importante ricordare che questo dispositivo ha

**Lo IUD a levonorgestrel si è dimostrato altamente affidabile e sicuro come contraccettivo e dotato di benefici supplementari in alcune condizioni cliniche tipiche della donna in età avanzata.**

dimostrato molti aspetti benefici extracontraccettivi, tutti correlati all'azione esercitata dal LNG a livello dell'endometrio. Questi effetti sono:

1. riduzione di entità e durata del bleeding;
2. trattamento della menorragia;
3. miglioramento della dismenorrea;
4. riduzione del rischio di gravidanze ectopiche;
5. riduzione del rischio di PID.

L'effetto preminentemente endometriale del LNG rilasciato da questo sistema può essere utilizzato anche per indicazioni diverse da quelle contraccettive. Gli studi in merito alle concentrazioni tissutali (endometriali e miometriali) del LNG a confronto con quelle circolanti hanno evidenziato che ad alte con-

**Tabella 3.** Possibili terapie della iperplasia non atipica dell'endometrio e dei sanguinamenti uterini anomali.

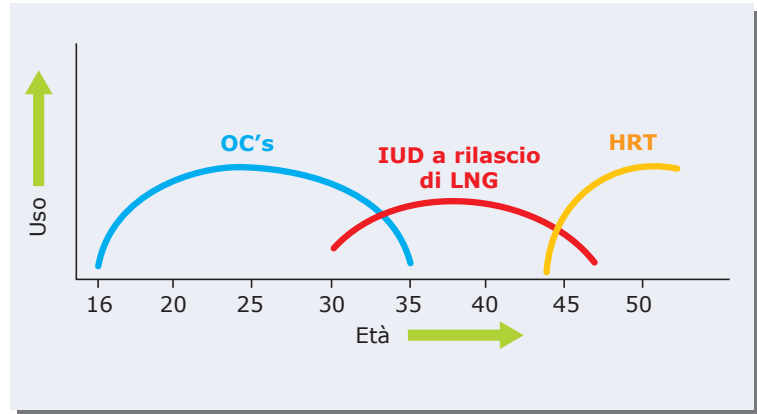
Terapie mediche	Terapie chirurgiche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antifibrinolitici</li> <li>• FANS</li> <li>• Estrogeni</li> <li>• Progestinici</li> <li>• Estroprogestinici</li> <li>• Induttori dell'ovulazione</li> <li>• Danazolo</li> <li>• Gestrinone</li> <li>• Analoghi GnRH</li> <li>• Sistemi intrauterini a rilascio di LNG</li> <li>• Interferone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curettage</li> <li>• Polipectomia</li> <li>• Miomectomia (isteroscopica/laparoscopica/laparotomica)</li> <li>• Ablazione endometriale (resezione, laser, termica)</li> <li>• Isterectomia totale/subtotale</li> <li>• Embolizzazione arteriosa del mioma</li> </ul>

centrazioni tissutali (470-1500 mcg/gr tessuto) corrispondono bassissime concentrazioni circolanti (100-200 pg/mL plasma)<sup>37</sup>. Pertanto, l'uso di questo dispositivo trova indicazione tra la terapia medica dell'iperplasia non atipica dell'endometrio e dei sanguinamenti uterini anomali (tabella 3).

Il trattamento con questo dispositivo ha contribuito a migliorare in maniera importante la qualità di vita di donne con cicli mestruali menometrorragici, con incremento della ferritina nell'arco di pochi mesi<sup>38</sup>.

Da tutto ciò è evidente che questo IUD trovi un'importante applicazione quale contraccettivo di elezione in una fascia d'età ben delineata: quella perimenopausale, perchè in relazione ad importanti modificazioni della

**Figura 7.** Collegamento tra contraccezione e terapia sostitutiva. (Dati da Suhonen 1995<sup>41</sup>).



funzione ovarica e dell'asse ipotalamo-ipofisario<sup>39</sup>, questa età è caratterizzata da stimolazione estrogenica a livello endometriale, con aspetti clinici di irregolarità mestruali e bleeding abnormali che possono portare a fre-

quente anemia<sup>40</sup>.

Esso potrebbe quindi essere considerato un utile "trait d'union" tra il contraccettivo ormonale e la terapia ormonale sostitutiva (figura 7), come suggerito da Suhonen<sup>41</sup>. **TiM**

## Bibliografia

1. **Rossmannith WG, Steffens D, Schramm G.** A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception* 1997; 56:23-30.
2. **Jaffe RB, Lee PA, Midgley AR Jr.** serum gonadotropins before, at the inception of, and following human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29:1281-1283.
3. **Melis GB, Lello S, Murgia C, et al.** Contraccezione estroprogestinica dopo il 2000. L'utilizzazione dei bassissimi dosaggi. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2002.
4. **Falsetti L, Gambera A, Tisi G.** Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:36-42.
5. **Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al.** Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34.
6. **Apter D, Borsos A, Baumgartner W, et al.** Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8:37-51.
7. **Paoletti AM, Lello S, Fratta S, et al.** Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 2004; 81:645-651.
8. **Phillips A, Demarest K, Hahn DW, et al.** Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins. *Contraception* 1990; 41:399-410.
9. **Upmalis D, Phillips A.** Receptor binding and in vivo activities of the new progestins. *J Soc Obstet Gynaecol Canada* 1991; 13 (Suppl):35-39.
10. **Hammond GL, Abrams LS, Creasy GW, et al.** Serum distribution of the major metabolites of norgestimate in relation to its pharmacological properties. *Contraception* 2003; 67:93-99.
11. **Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, et al.** Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. *Contraception* 2001; 64:287-294.
12. **Phillips A, Hahn DW, McGuire JL.** Preclinical evaluation of norgestimate, a progestin with minimal androgenic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 (4 Pt 2):1191-1196.
13. **Abrams LS, Skee D, Natarajan J, et al.** Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra. *Fertil Steril* 2002;77 (2 Suppl 2):S3-S12.
14. **Zacur HA, Hedon B, Mansour D, et al.** Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl 2):S32-S35.
15. **Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al; ORTHO EVRA/EVRA 004 Study Group.** Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral con-



- trceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2347-2354.
16. **Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, et al; ORTHO EVRA/EVRA 002 Study Group.** Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (5 Pt 1):799-805.
  17. **Pierson RA, Archer DF, Moreau M, et al.** Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. *Fertil Steril* 2003; 80:34-42.
  18. **Sibai BM, Odland V, Meador M, et al.** A comparative assessment of Ortho Evra/Evra to placebo patch effects on body weight. *Fertil Steril* 2001; 76:S188.
  19. **Sibai BM, Odland V, Meador ML, et al.** A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl 2):S19-S26.
  20. **Dittrich R, Parker L, Rosen JB, et al; Ortho Evra/Evra 001 Study Group.** Transdermal contraception: evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in a randomized, multicenter, dose-response study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:15-20.
  21. **Timmer CJ, Mulders TM.** Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:233-242.
  22. **Dieben TO, Roumen FJ, Apter D.** Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100:585-593.
  23. **Mulders TM, Dieben TO.** Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001; 75:865-870.
  24. **Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, et al.** Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001; 16:469-475.
  25. **Bjarnadóttir RI, Tuppurainen M, Killick SR.** Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:389-395.
  26. **Tuppurainen M, Klimschefskij R, Venhola M, et al.** The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: a comparative study. *Contraception* 2004; 69:389-394.
  27. **Magnusdóttir EM, Bjarnadóttir RI, Onundarson PT, et al.** The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception* 2004; 69:461-467.
  28. **Novak A, de la Loge C, Abetz L, et al.** The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003; 67:187-194.
  29. **Jonsson B, Landgren BM, Ene-roth P.** Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991; 43:447-458.
  30. **Videla-Rivero L, Etcheparebor-da JJ, Kesseru E.** Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD and levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1987; 36:217-226.
  31. **Luukkainen T.** Contraception after thirty-five. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:169-174.
  32. **Luukkainen T, Toivonen J.** Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52:269-276.
  33. **Andersson K, Odland V, Rybo G.** Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
  34. **Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, et al.** Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36:169-179.
  35. **Andersson K, Batar I, Rybo G.** Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46:575-584.
  36. **Belhadj H, Sivin I, Diaz S, et al.** Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/d or Copper T38 Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34:261-267.
  37. **Landgren BM, Johannisson E, Xing S, et al.** A clinical pharmacological study of a new type of vaginal delivery system for levonorgestrel. *Contraception* 1985; 32:581-601.
  38. **Rybo G, Andersson K, Odland V.** Hormonal intrauterine devices. *Ann Med* 1993; 25:143-147.
  39. **Santoro N, Isaac B, Neal-Perry G, et al.** Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5502-5509.
  40. **Melis GB, Paoletti AM, Pilia I, et al.** Terapia ormonale sostitutiva della menopausa. Capitolo 18, pag 235. *Trattato di farmacologia Utet Editore*, 2004.
  41. **Suhonen SP, Allonen HO, Lahteenmaki P.** Sustained-release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:562-567.

