

LA CONTRACCEZIONE ORMONALE DALL'A ALLA Z

Da Pincus ad oggi

STORIA

Molta acqua è passata sotto i ponti da quegli anni del 1950 quando Gregory Pincus e un piccolo gruppo di ricercatori iniziò la sperimentazione della pillola, e da quando nei primi anni '60 l'uso della pillola si diffuse dagli Stati Uniti in Europa e in tutto il mondo.

a cura di **EMILIO ARISI**
Presidente SMIC

GLI INIZI: I PADRI E LE MADRI DELLA PILLOLA

I padri della pillola possono essere considerati **Gregory Pincus** e i suoi collaboratori **Min-Chueh Chang** e **John Rock**. A quest'ultimo si deve probabilmente l'idea di mimare il ciclo mestruale. Ma la pillola ha almeno anche due importanti madri. La prima è **Margaret Sanger**, infermiera americana, femminista, socialista, fondatrice della American Birth Control League nel 1921, poi presidente della International Planned Parenthood Federation (IPPF) nel 1953. La seconda è **Katherine McCormick**, che si unì alle battaglie sociali della Sanger, e che, essendo benestante, poté finanziare le ricerche di Pincus, che sperimentò la contraccezione ormonale (CO) a Portorico negli anni '50.

UNA FORZA SOCIALE DIROMPENDE

La pillola ha scisso il nesso tradizionale e drammatico tra sessualità e destino riproduttivo, ed è divenuta un importante elemento di emancipazione sociale per la donna e per la coppia. Anche per suo merito la donna ha visto crescere il suo potere nella famiglia, nel lavoro e nella società. Qualcuno ha definito la pillola come una rivoluzione più sconvolgente della bomba atomica o della guerra mondiale. Comunque la sua entrata in commercio ha sconvolto anche il lavoro e l'atteggiamento del medico, e del ginecologo in particolare, mettendolo davanti a problemi come la gestione della sessualità e della riproduzione programmata.

I PRIMI PASSI DELLA PILLOLA

- Usa 1960 (Enovid, Searle)
- Usa 1962 (Ortho-Novum, Syntex)
- Europa 1961 (Anovlar, Schering)
- Italia 1965 (Anovlar, Schering)
- Italia 1971 (Sentenza della Corte Costituzionale, che permette la propaganda anticoncezionale)
- Italia 1976 (il Ministro della Sanità permette la vendita della pillola come "anticoncezionale")

I PASSI SUCCESSIVI: LA PILLOLA SI DIVERSIFICA

Se negli anni 1960 la pillola era vista come strumento per il controllo della ovulazione e quindi di possibile pianificazione familiare, negli anni 1970 è diventata uno **strumento di rivoluzione sociale e di empowerment** per le donne, negli anni 1980-90 si è scoperto che era anche uno **strumento di terapia e di salute** per la donna (riduzione di certi tumori femminili), negli anni 2000 è diventata strumento capace di migliorare la qualità della vita della donna, in particolare con l'introduzione in commercio di nuovi progestinici.

Negli anni 2000 sono cambiate le vie di somministrazione, non più solo orale, ma anche transdermica (cerotto), vaginale (anello), intrauterina (sistema intrauterino), sottocutanea (impianto), rendendo disponibili alla donna varie opzioni percorribili in base ad esigenze cliniche o a preferenze personali.

E sono cambiate le modalità di assunzione della via orale. Dal classico regime 21+7, si è passati a 24+4, riducendo le dosi e i fenomeni collaterali pur con un buon controllo del ciclo, e poi anche a 26+2.

Dopo di che è arrivata la pillola trimestrale, da assumersi continuamente per 90 giorni, e finalmente anche il regime esteso, in cui la pillola può essere assunta ad libitum senza pause per lunghissimo tempo, abolendo così la mestruazione e i suoi fenomeni satelliti, inclusa tutta la cascata infiammatoria che segue la mestruazione, con grandi benefici in certe situazioni (ad esempio ipermenorrea e conseguente anemia, ma anche esigenze personali come prestazioni sportive o viaggi) (*Schaumberg MA et al. Oral Contraceptive Use for Manipulation of Menstruation in Young, Physically-Active Women. Int J Sports Physiol Perform 2017 May 1:1-20. doi: 10.1123/ijspp.2016-0689*).

Ma c'è anche una pillola che si è smagrita, la pillola che si è sbarazzata dell'estrogeno, quella di solo progestinico (POP, progestin only pill), che si assume quotidianamente senza interruzione alcuna, mestruazione o no.

GLI ESTROGENI E I PROGESTINICI GIOCANO RUOLI DIVERSI

Infine sono cambiati i contenuti ormonali, dapprima riducendo le dosi dell'estrogeno, inizialmente il solo l'etinilestradiolo (EE), e poi introducendo l'estrogeno naturale (E2, 17 beta estradiolo), che oggi è presente in due anticoncezionali entrati in commercio in Italia nel 2009 e nel 2012. In quest'ultimo caso vi è stato associato un progestinico, il nomegestrolo acetato, che ha una lunga carriera nell'ambito delle terapie ginecologiche. Nel contempo la **componente progestinica ha acquisito nuovi composti**, in particolare ad effetto antiandrogenico, che hanno permesso di arricchire gli indirizzi terapeutici al di fuori della anticoncezione, dall'endometriosi alla sindrome disforica peri-mestruale.

Va peraltro sottolineato come sia il progestinico a bloccare l'ovulazione in base alla dose, mentre l'estrogeno, pur collaborando al blocco ovulatorio, agisce soprattutto mantenendo l'equilibrio dell'endometrio.

I RISCHI E I BENEFICI

Intanto si scoprivano rischi e benefici nell'uso della pillola, e i benefici più importanti si acquisivano sulla riduzione dell'incidenza dei tumori femminili, in particolare dell'utero e dell'ovaio, ma anche del colon-retto. Questi benefici persistono per molti anni dopo la sospensione del contraccettivo.

Un recente lavoro indica che il rischio di tumore al seno è equivalente tra utilizzatrici e non-utilizzatrici della contraccezione orale (CO), ma le donne che hanno usato la CO mostrano una significativa riduzione del tumore al colon-retto (RR 0.81), all'endometrio (RR 0.66), all'ovaio (RR 0.67), oltre che una riduzione dei tumori linfatici ed ematopoietici (RR 0.74) rispetto alle non utilizzatrici (*Iversen L, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Am J Obstet Gynecol 2017 Feb 8; pii: S0002-9378(17)30179-5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002*).

Tra i rischi, il più chiacchierato è



Gregory Pincus e
Margaret Sanger



“Una speranza può anche venire dalla tecnologia informatica, che potrebbe permettere la applicazione di chip sottocutanei comandabili con un telecomando e capaci di dismettere alcuni ormoni secondo bisogno

più temuto è il rischio trombo-embolico, fatto segno di una recente nota AIFA (febbraio 2017), che ribadisce le cose note, come quella che con i CO a basso dosaggio (< 50 mcgr di EE) il rischio di TEV è modesto, e che oltre al farmaco agiscono anche fattori di rischio individuali. Il levonorgestrel sarebbe il progestinico a minor rischio (5-7 casi di TEV ogni 10.000 anni d'uso), ma in realtà anche con gli altri progestinici il rischio resta modesto (tra 5-7 e 12 casi di TEV ogni 10.000 anni d'uso), comunque decisamente inferiore al rischio che si corre in gravidanza ed in puerperio. In ogni caso i benefici dell'utilizzo superano di gran lunga i rischi nella gran parte delle donne.

È ARRIVATA IN ITALIA UFFICIALMENTE ANCHE LA CONTRACCEZIONE DI EMERGENZA (EC, EMERGENCY CONTRACEPTION)

Già da metà degli anni '60 venivano utilizzate alte dosi di estrogeni per cercare di bloccare l'ovulazione. Nei successivi anni '70 un ginecologo canadese, tale **Albert Yuzpe**, pensò di abbassare le dosi e aggiungere il progestinico, utilizzando una associazione di estrogeni e progestinici del commercio. Ma il primo farmaco dedicato è stato il **levonorgestrel (LNG)**, un progestinico ora utilizzato in dose singola da 1500 mg, ed introdotto in Italia nel 2000. Un secondo farmaco specifico è stato l'**ulipristal acetato (UPA)** alla dose singola di 30 mg, entrato in commercio in Italia nel 2012. L'UPA ha il vantaggio di essere tre volte più efficace del LNG se assunto entro 24 ore dal rapporto a rischio.

Ambedue i farmaci non sono rimborsati dal sistema sanitario, e sono oggi acquistabili direttamente in farmacia senza prescrizione da parte delle donne maggiorenni, mentre l'obbligo di prescrizione persiste per le minorenni.

Nel 2016, ultimo anno completo di cui conosciamo i dati, sono state vendute 487.000 confezioni dei due farmaci, di cui il 46 % di UPA ed il 54 % di LNG.

L'ANTICONCEZIONE E LE VARIE ETÀ DELLA DONNA

Se fino ad alcuni anni fa ritenevamo che la pillola, anche sotto le sue diverse specie, come l'anello e il cerotto, fosse lo strumento da privilegiare

nell'adolescente, eventualmente associata al condom, oggi la letteratura internazionale privilegia i **LARC**, in particolare il sistema intrauterino al levonorgestrel (ACOG, *Adolescents and Long Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices, Committee Opinion n. 539, October 2012 <Reaffirmed 2016>*).

Nell'età fertile intermedia non vi sono differenze nelle scelte, se non in casi particolari. L'uso della contraccezione ormonale estro-progestinica e di quella intrauterina sono ugualmente apprezzate. Vi sono casi particolari in cui alla contraccezione si associa una indicazione terapeutica, e in questi casi la scelta va ponderata rispetto alle caratteristiche dello strumento (ad esempio uno IUS-LNG per i flussi mestruali abbondanti, oppure un impianto sottocutaneo, mentre un estroprogestinico con progestinico a potente azione sull'endometrio è consigliabile nel caso di endometriosi, ecc.).

Nell'età fertile avanzata, in cui prevalgono tipicamente le irregolarità mestruali con ipermenorrea, lo **IUS-LNG** diventa uno strumento privilegiato, eventualmente in alternativa con l'impianto sottocutaneo.

QUANTA CONTRACCEZIONE ORMONALE SI UTILIZZA IN ITALIA

Nel corso degli ultimi 10 anni l'utilizzo della contraccezione ormonale cosiddetta short acting (**SARC** - Short Acting Reversible Contraception), cioè pillola, anello, cerotto, è rimasta sostanzialmente stabile, interessando tra il 14 e il 16% delle donne in età fertile (15-45 anni). Nel contempo vanno crescendo i **LARC** (Long Acting Reversible Contraception), che interessano dal 3 al 5% delle donne in età fertile. Va tenuto presente che ogni LARC corrisponde a 3 o 5 anni di utilizzo di un SARC.

I MITI DA SFATARE

Se c'è un mito da sfatare è quello degli esami, sia pre-pillola che in corso di utilizzo. Non c'è cosa più inutile. Ciò che serve è una buona anamnesi familiare e personale, che individui eventuali condizioni di rischio, le quali, se del caso, vanno opportunamente approfondite. In particolare **va indagata la presenza di una anamnesi positiva per flebiti, tromboflebiti, emorragie cerebrali**

li e simili. In questi casi invece gli esami possono essere utili non tanto per l'uso successivo della pillola, quanto per le prospettive future della donna (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, "Salute della Donna - Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici in età riproduttiva", Conferenza Nazionale di Consenso, Roma, 18-19 settembre 2008; http://www.snlg-iss.it/cc_trombofilia_doc#).

Un caso particolare può essere quello di una donna adottata, della quale non si può conoscere la storia familiare, e nella quale alcune indagini sulla trombofilia possono essere tranquillizzanti (o diventare viceversa preoccupanti). Ma devono essere eseguite in laboratori adeguati e interpretate in modo corretto dallo specialista ematologo.

Altrettanto inutili sono saltuari intervalli in corso di utilizzo. Servono solo per mettere la donna e la coppia a rischio di gravidanze non desiderate, con tutto quello che ne consegue. L'intervallo o l'interruzione nell'uso servono ovviamente se la donna ha problemi o disturbi, per valutarne la causa e la possibile soluzione, ma non certo per purificare l'organismo dagli ormoni della pillola, che dopo un paio di giorni non sono più in circolo. Va peraltro aggiunto che se è vero che quando la donna inizia un contraccettivo ormonale l'organismo deve fare un certo rodaggio, da cui talora conseguono transitori fenomeni collaterali, gli intervalli d'uso obbligano l'organismo a inutili rodaggi e inutili fatiche metaboliche.

I COSTI DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE

Nel nostro paese non vi sono più metodi contraccettivi forniti gratuitamente o con ticket dal sistema sanitario nazionale. Fino allo scorso settembre 2016 erano in classe A, e quindi rimborsati, alcuni estroprogestinici monofasici e alcuni trifasici, che oggi sono riclassificati in classe C e **sono tutti a pagamento.** Ciò è particolarmente negativo per alcune persone a basso reddito, per le donne straniere e per le adolescenti, ma è anche segno che in Italia nel futuro probabilmente non ci saranno più metodi contraccettivi rimborsabili.

I costi attuali delle confezioni singole variano, a seconda del tipo di composto, **da circa 5 a circa 18 euro** al blister, quindi al mese. Anche cerotto ed anello vaginale si collocano sulla fascia alta dei prezzi indicati per mese.

Esistono confezioni multiple, con 3 o 6 blister, che permettono alla donna di risparmiare alcuni euro.

Le pillole di solo progestinico oscillano tra i 10 e i 16 euro al mese. Anche in questo caso esistono confezioni multiple.

Un po' più difficile è specificare i costi complessivi dei due sistemi intrauterini con 52 e 13.5 mg di levonorgestrel rispettivamente, della durata raccomandata di cinque anni e di tre anni, **che costano in farmacia tra i 200 e i 250 euro.** A ciò va aggiunto il costo dell'inserimento, che può variare anche di molto da medico a medico in termini libero professionali, mentre in alcuni ambulatori ospedalieri o in alcuni consultori l'inserimento può risultare gratuito o con il pagamento del solo ticket.

Stesso discorso può essere fatto con l'**impianto sottocutaneo** contenente 68 mg di etonorgestrel, che ha anch'esso una durata raccomandata di tre anni, e che va inserito con una piccola procedura in anestesia locale da parte di un medico esperto. Anche in questo caso al **costo iniziale in farmacia**, che oggi è **tra i 150 e i 200 euro**, va aggiunta la spesa per l'inserimento.

IL FUTURO DELL'ANTICONCEZIONE ORMONALE: I CHIP SOTTOCUTANEI

Forse il futuro dell'anticoncezione ormonale sarà ancora legato per molti anni a venire agli attuali strumenti e metodi disponibili, pillola orale, anello, cerotto, sistema intrauterino, impianto, che verranno ulteriormente perfezionati. **Forse avremo una pillola ad assunzione unica** mensile che impedisce l'ovulazione, anti-progestinici ad assunzione quotidiana, antagonisti del GnRH, antagonisti dell'FSH, inibitori della rottura del follicolo. **Ma una speranza può anche venire dalla tecnologia informatica**, che potrebbe permettere la applicazione di chip sottocutanei comandabili con un telecomando e capaci di dismettere alcuni ormoni secondo bisogno.