



Azienda
Sanitaria
Locale n. 2
dell'Umbria

LA CONTRACCEZIONE

LINEA GUIDA
PER LA PRATICA CLINICA

Anno 2007

LINEA GUIDA

GRUPPO REDAZIONALE

Coordinamento

- Daniela Ranocchia, *Responsabile Ufficio Qualità, Staff Sviluppo Qualità e Comunicazione*
- Milena Mincigrucci, *Ginecologa Responsabile Coordinamento Consultori*

Gruppo di lavoro

- Antonio Bodo, *Medico Legale Staff di Direzione Sanitaria*
- Raimondo Cerquiglini, *Farmacista - Responsabile Comunicazione e Formazione AFAS (Azienda Speciale Farmacie del Comune di Perugia)*
- Francesca Fiandra, *Ostetrica, posizione funzionale SITRO (Servizio Infermieristico Tecnico Riabilitativo Ostetrico)*
- Francesco Gori, *Ginecologo U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale Castiglione del Lago*
- Gerardo Ricciuti, *Ginecologo U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale Assisi*
- Marina Toschi, *Ginecologa Responsabile Servizi Consultoriali Distretto Trasimeno*

Collaborazioni

- Giuseppe Affronti, *Direttore Struttura Complessa di Ostetricia e Ginecologia - Azienda Ospedaliera di Perugia*
- Elvira Bottaccioli, *Responsabile Pronto Soccorso Ostetricia e Ginecologia - Azienda Ospedaliera di Perugia*
- Brunello Brunelli, *MMG, Coordinatore Nucleo Assistenza Primaria Equipe Territoriale CdS n.2 Distretto del Perugino - Membro SIMG e SUMG*
- Alessandro Mariucci, *Ginecologo Responsabile Servizio Consultoriale Distretto Media Valle Tevere*
- Giuseppina Pierini, *Ostetrica Servizio Consultoriale Distretto Assisano*
- Ernesto Proietti, *Ginecologo Responsabile Servizio Consultoriale Distretto Assisano*

INDICE

PRESENTAZIONE	5
INTRODUZIONE	6
DOMANDE E RISPOSTE PER UTENTI (E PROFESSIONISTI)	10
LA CONTRACCEZIONE	25
LINEA GUIDA PER LA PRATICA CLINICA	25
CONTRACCEZIONE: DEFINIZIONE	25
EPIDEMIOLOGIA DELLA CONTRACCEZIONE	26
CAPITOLO I: CONTRACCEZIONE ORMONALE	29
DEFINIZIONE	29
CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI (COC)	29
CRITERI DI ELIGIBILITA'	29
BENEFICI NON CONTRACCETTIVI	31
EFFETTI INDESIDERATI E RISCHI	32
VALUTAZIONI ED ESAMI PRIMA DELLA PRESCRIZIONE	35
FORMULAZIONI	38
MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DI ASSUNZIONE O APPLICAZIONE	40
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	42
CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI IN COMMERCIO IN ITALIA	44
CONTRACCETTIVI CON SOLI PROGESTINICI (CSP)	45
MECCANISMO D'AZIONE	45
EFFICACIA	45
INDICAZIONI E VANTAGGI	45
SVANTAGGI, EFFETTI COLLATERALI E RISCHI	46
CONTROINDICAZIONI	46
FORMULAZIONI	46
MODALITÀ DI PRESCRIZIONE	46
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	47
CONTRACCETTIVI CON SOLI PROGESTINICI IN COMMERCIO IN ITALIA	47
CAPITOLO II: IUD (INTRA UTERINE DEVICE – DISPOSITIVO INTRAUTERINO)	48
DEFINIZIONE	48
IUD MEDICATI AL RAME	48
MECCANISMO D'AZIONE	48
EFFICACIA	48
INDICAZIONI E VANTAGGI	48
CONTROINDICAZIONI	49
EFFETTI COLLATERALI E COMPLICANZE	49
MODALITÀ DI INSERZIONE E FOLLOW UP	50

IUD AL LEVONORGESTREL	51
MECCANISMO D'AZIONE	51
EFFICACIA	51
INDICAZIONI E VANTAGGI	51
BENEFICI NON CONTRACCETTIVI	51
IUD (DISPOSITIVI INTRAUTERINI) AL LEONORGESTREL IN COMMERCIO IN ITALIA	52
CONTROINDICAZIONI	52
EFFETTI COLLATERALI	52
MODALITÀ DI INSERIMENTO E FOLLOW UP	52
CAPITOLO III: CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA (CE)	53
DEFINIZIONE DI CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA	53
MECCANISMO D'AZIONE	53
INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E CRITERI PER LA PRESCRIZIONE	54
EFFETTI COLLATERALI	55
CONTRACCETTIVI D'EMERGENZA IN COMMERCIO IN ITALIA	56
MODALITÀ DI PRESCRIZIONE	56
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	56
ASPETTI MEDICO LEGALI DELLA CONTRACCEZIONE	57
APPENDICE - TAVOLE SINOTTICHE DEI CRITERI OMS DI ELIGIBILITA' AI METODI CONTRACCETTIVI	60
BIBLIOGRAFIA	65

La pubblicazione di questa linea guida per la pratica clinica si colloca a pieno titolo fra le azioni finalizzate a sostenere il governo clinico, perché tende a:

- *diffondere fra professionisti procedure cliniche basate su prove d'efficacia ed evidenza scientifica, per **migliorare l'appropriatezza e per ridurre la variabilità** dei comportamenti clinici*
- *aumentare **efficacia, efficienza e sicurezza** dell'assistenza fornita*
- *incrementare **l'equità d'accesso**, grazie alla minore variabilità e alla più omogenea offerta dei servizi*
- *promuovere il **coinvolgimento** dei cittadini utenti nell'adozione di scelte consapevoli.*

Tutte finalità che, in un'azienda territoriale come la Azienda USL 2, devono essere perseguite non solo nell'area della diagnosi e cura, ma anche, e soprattutto, nell'area della promozione della salute, della prevenzione e dell'assistenza alle persone sane, area in cui operano in particolare i servizi per la tutela materno-infantile e dell'età evolutiva (Consultori, Punti Nascita, ecc.).

Il Direttore Generale

Giuseppe Legato

*Il Piano Attuativo Locale dell'Azienda USL 2 dell'Umbria, nell'Azione di Piano C8: Promozione e tutela della salute della donna, dell'età evolutiva e della famiglia, prevedeva, all'obiettivo specifico "promuovere una sessualità ed una funzione riproduttiva consapevole", **l'elaborazione e l'implementazione di una linea guida aziendale sulla contraccezione.***

*La scelta di affrontare, fra i temi prioritari per l'area materno infantile, quello della **contraccezione**, è dettata dal fatto che i servizi territoriali e ospedalieri della Azienda USL 2 (ed in particolare i consultori) rappresentano sul territorio un punto d'accesso privilegiato per le donne e le coppie che desiderano programmare la gravidanza. Compito questo che va allargato e condiviso con anche i Medici di Medicina Generale ed i Farmacisti, primo punto di contatto delle utenti e importanti "diffusori" di informazioni e di pratiche corrette.*

Il ruolo di promuovere l'elaborazione di questa guida è stato affidato al Programma aziendale che coordina le azioni trasversali nell'area materno-infantile, che ha promosso la costituzione di un gruppo di lavoro integrato, costituito da professionisti dei Servizi Consultoriali e delle U.O. di Ostetricia e Ginecologia del Dipartimento Materno Infantile e dell'Unità di Staff Medico Legale, e da rappresentanti dei Medici delle Cure Primarie, delle Farmacie territoriali e dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia; e coordinato dal Responsabile del Sottoprogramma Aziendale Consultori e dal Responsabile dell'Ufficio Qualità.

Il documento è il risultato del lavoro comune che questi professionisti hanno fatto per dare risposte aggiornate e basate sull'evidenza scientifica alle domande più frequenti su questo tema.

Il Direttore Sanitario

Donatella Seppoloni

INTRODUZIONE

Obiettivi

L'obiettivo di questa linea guida per la pratica clinica è quello di mettere a disposizione dei professionisti raccomandazioni per la **scelta** e la **gestione**:

- della **contraccezione ormonale**
- di **altri metodi** contraccettivi che **necessitano di prescrizione medica** (IUD)
- della **contraccezione d'emergenza**

Per scelta del gruppo redazionale la guida non affronta:

- i metodi contraccettivi che non necessitano di prescrizione medica
- gli aspetti relativi alla promozione della contraccezione ed educazione alla sessualità consapevole.

Popolazione di riferimento

La popolazione di riferimento degli interventi di cui si occupa la guida è rappresentata dalle **donne in età fertile (15-49 anni)**

Destinatari

I destinatari di questa guida sono i **professionisti**, dipendenti e convenzionati con l'Azienda USL 2, appartenenti ai seguenti profili:

- **ginecologi**
- **medici delle cure primarie: Medici di Medicina Generale (MMG), Pediatri di Libera Scelta (PLS) e Medici di Continuità Assistenziale**
- **altri specialisti interessati all'argomento**
- **ostetriche**
- **farmacisti**

Metodo di lavoro

Le raccomandazioni e le informazioni riportate in questo documento derivano dalla revisione sistematica di letteratura reperibile da fonti accreditate e da studi (v. paragrafo "Ricerca bibliografica"), a cui è seguita un'analisi ed un confronto fra i membri del gruppo redazionale.

Il testo è stato sottoposto alla validazione esterna di esperti di riferimento.

1. Evidenza scientifica

La definizione dei **livelli delle evidenze** (tavola I) è mutuata dalla classificazione adottata - dalla Clinical Effectiveness della FFPRHC (Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care) del Royal College of Obstetricians and Gynecologists britannico - nella guida: *First Prescription of Combined Oral Contraception* (1)

Tavola 1: Livelli delle evidenze

GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE

- A** Evidenza basata su studi controllati randomizzati
- B** Evidenza basata su altri robusti studi sperimentali ed osservazionali
- C** Evidenza limitata: il consiglio è sostenuto dall'opinione di esperti e da autorevoli istituzioni
- GP** Buona pratica: non esiste evidenza ma la buona pratica è basata sull'esperienza di gruppi di esperti

2. Riferimenti per i criteri di scelta del metodo contraccettivo

Per la **classificazione dei criteri di eleggibilità** per l'uso dei contraccettivi considerati, sono state adottate le categorie utilizzate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (2).

Le tavole sinottiche in appendice ne riportano una sintesi.

Per ciascuno dei metodi contraccettivi l'OMS individua, in base alle varie condizioni cliniche o individuali, categorie che consentono selezionare le utilizzatrici dal punto di vista delle indicazioni/controindicazioni alla scelta/eleggibilità dei diversi metodi.

In base a queste condizioni, legate sia alle caratteristiche individuali sia a situazioni patologiche preesistenti e conosciute, l'OMS definisce **quattro categorie**:

Tavola 2: Categorie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Categoria 1: condizione in cui non esistono restrizioni all'uso del metodo contraccettivo.

Categoria 2: condizione in cui i vantaggi conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono più consistenti dei rischi potenziali o dimostrati.

Categoria 3: condizione in cui i rischi potenziali o dimostrati conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono più consistenti dei vantaggi.

Categoria 4: condizione in cui l'utilizzo del metodo contraccettivo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute.

NA: nessuna categoria

Le categorie **1** e **4** sono auto-esplicative.

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

L'appartenenza alla **categoria 3** richiede una meticolosa valutazione clinica e la possibilità di accedere, in caso di necessità, senza difficoltà ai servizi medici. Per queste donne deve comunque essere presa in considerazione la disponibilità, la praticabilità e l'accettabilità di metodi contraccettivi alternativi.

In una condizione classificata in categoria 3 il metodo dovrebbe essere prescritto unicamente se metodi più appropriati non sono disponibili o accettabili.

La scelta del metodo contraccettivo si basa sulla valutazione anamnestica e clinica della donna, ma i criteri medici, sottolinea l'OMS, devono necessariamente essere integrati da una valutazione delle caratteristiche, delle esigenze e delle aspettative della donna e della coppia.

Ogni scelta contraccettiva avviene infatti in un momento ed in una situazione sociale e culturale precisi e particolari, è complessa, multifattoriale e soggetta a modificazioni.

Pertanto al momento della scelta e della prescrizione del contraccettivo, occorre fornire adeguate informazioni per garantire scelte consapevoli (nel rispetto dei diritti e delle attese della donna e della coppia) ed assicurare un'alta qualità dei servizi assistenziali.

In particolare, è necessario **fornire precise indicazioni riguardanti:**

- efficacia del metodo contraccettivo;
- corretto utilizzo;
- meccanismi d'azione;
- effetti collaterali più comuni;
- rischi e benefici;
- segni e sintomi che consigliano di rivolgersi al medico;
- ritorno alla fertilità dopo sospensione del metodo contraccettivo;
- prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse.

E' sempre opportuno informare le utenti che né i contraccettivi ormonali né lo IUD proteggono dalle Malattie Sessualmente Trasmesse.

E che tale protezione è assicurata esclusivamente dall'uso corretto e costante del profilattico.

3. Ricerca bibliografica

Le principali fonti bibliografiche di questa guida sono:

- **WHO - World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use.**– 3rd ed (2) integrata con Selected practice recommendations for contraceptive use.– 2nd ed.(3)
- **ANAES** (Agence National pour l'Accréditation et Evaluation en Santé) France, Clinical practice guidelines: **How to choose a method of female contraception** (5)
- **FFPRHC** - Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care Clinical Guidance - **First Prescription of Combined Oral Contraception** (1)
- **WHO and Center for Communication Programs at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health: Family Planning - A global handbook for providers** 2007 in http://www.who.int/reproductive-health/publications/fp_globalhandbook/index.htm (4)

Altre raccomandazioni e riferimenti bibliografici sono stati tratti inoltre dalla consultazione di riferimenti presenti in letteratura, in particolare in documenti pubblicati on line:

SaPeRiDoc - Centro di documentazione sulla salute perinatale, riproduttiva e sessuale - progetto della Regione Emilia-Romagna Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia/Salute donna dell'Azienda Sanitaria Locale di Modena e del CeVEAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria) (6)

- **IPPF** (International Planned Parenthood Federation): Medical and Service Delivery Guidelines

for Sexual and Reproductive Health Services (7)

- **SCOG** (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada): Canadian contraception consensus. Clinical practice guidelines (8)

4. Diffusione, implementazione e aggiornamento

Dopo la pubblicazione, sarà avviata la diffusione e l'implementazione di questo documento, che si svilupperà lungo due direttrici essenziali:

- la **diffusione** fra i professionisti delle discipline coinvolte, nei nostri servizi ospedalieri ed aziendali, nonché fra i medici delle cure primarie, rendendo disponibile il documento sia in forma cartacea sia in formato digitale con la pubblicazione nel sito Internet aziendale: **<http://www.ausl2.umbria.it>**
- l'**implementazione** dell'adesione alle raccomandazioni sviluppando:
 - iniziative di formazione integrata fra operatori dei servizi aziendali ospedalieri, consultoriali e delle cure primarie;
 - la realizzazione di strumenti che facilitino la gestione clinica del programma assistenziale per le utenti che richiedano interventi contraccettivi;
 - un sistema per il monitoraggio e la valutazione dell'adesione alla guida e, più complessivamente, della qualità dell'assistenza offerta alle utenti;
 - la realizzazione d'iniziativa d'informazione e sensibilizzazione rivolte alla popolazione e di materiale informativo per migliorare le conoscenze e la capacità di scelte consapevoli.

Il documento sarà sottoposto a revisione periodica alla luce dei progressi delle conoscenze scientifiche, con il metodo, già sperimentato, del coinvolgimento e confronto di tutte le componenti aziendali.

DOMANDE E RISPOSTE per utenti (e professionisti)

Questa prima parte del documento, intitolata “domande e risposte per utenti (e professionisti)”, è una sintesi pensata per le donne, per aiutarle a trovare alcune risposte, e per i professionisti, per supportarli nel fornirle, alle più frequenti domande sulla contraccezione.

Confidiamo quindi che sia utile a favorire nella donna e nella coppia una scelta informata e consapevole, perché basata su conoscenze aggiornate e basate sulle evidenze scientifiche.

SULLA CONTRACCEZIONE

Che cos'è la contraccezione?

È l'insieme di tecniche e pratiche anticoncezionali che consentono di programmare la gravidanza.

La contraccezione si può ottenere con vari metodi: **metodi naturali; metodi di barriera; dispositivi intrauterini; metodi chimici; metodi ormonali; metodi chirurgici.**

Come si valuta l'efficacia di un metodo contraccettivo?

L'efficacia di un metodo contraccettivo si misura con l'**Indice di Pearl**, che indica il numero di gravidanze che si verificano in 100 donne che usano un determinato metodo nell'arco di un anno. Più è basso l'indice di Pearl, più il metodo è sicuro.

Metodo contraccettivo	Indice di Pearl	Definizione
Pillola estroprogestica Cerotto transcutaneo Anello vaginale IUD (“spirale”) al LNG (levonorgestrel)	< 1	Massima efficacia
IUD (“spirale”) medicata Pillola progestinica Metodo della temperatura	1-5	Molto efficace
Preservativo maschile Diaframma	5-10	Efficace
Valutazione del muco cervicale	10-20	Abbastanza efficace
Coito interrotto Metodo del ritmo	20-30	Poco efficace

Come si sceglie il metodo contraccettivo più appropriato?

Questa linea guida adotta i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per orientare professionisti ed utenti

nella scelta del metodo contraccettivo più appropriato.

L'OMS individua condizioni, legate sia alle caratteristiche personali sia alla situazione clinica della donna, che consentono di definire 4 categorie, in base alle quali orientare la scelta:

Categoria 1: condizioni in cui non esistono restrizioni all'uso del metodo contraccettivo.

Categoria 2: condizioni in cui i vantaggi conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono più consistenti dei rischi potenziali o dimostrati.

Categoria 3: condizioni in cui i rischi potenziali o dimostrati conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono più consistenti dei vantaggi.

Categoria 4: condizioni in cui l'utilizzo del metodo contraccettivo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute.

NA: nessuna categoria

Nelle tavole sinottiche in appendice sono raccolte, per ciascuno dei metodi contraccettivi affrontati in questa linea guida, le categorie OMS corrispondenti alle diverse condizioni.

La scelta del metodo contraccettivo si basa sulla valutazione della storia individuale e clinica della donna, ma i criteri medici devono essere necessariamente completati da una valutazione delle caratteristiche, oltre che dall'ascolto delle esigenze e delle aspettative della donna e della coppia inseriti nel loro contesto culturale e sociale.

Inoltre, per consentire scelte consapevoli (nel rispetto dei diritti della donna e della coppia) è necessaria sempre un'informazione adeguata.

In particolare è necessario sottolineare che **né i contraccettivi ormonali né lo IUD proteggono dalle Malattie Sessualmente Trasmesse**. E che tale protezione è assicurata esclusivamente dall'uso corretto e costante di un metodo di barriera (es: profilattico).

SUI COC (Contraccettivi Ormonali Combinati)

Cosa sono?

I contraccettivi ormonali combinati (COC, in formulazioni contenenti un estrogeno e un progestinico) sono il metodo di contraccezione ormonale più efficace e più usato:

- **i contraccettivi ormonali combinati per via orale** (detti "pillola") sono costituiti dall'associazione di etinilestradiolo (EE) ed un progestinico. Le pillole si differenziano nel dosaggio dell'estrogeno, nel tipo di progestinico usato e nel tipo di combinazione tra i due ormoni. Si parla di pillole a basso dosaggio per quantitativi di estrogeno uguali o inferiori a 35 mcg.
- **il cerotto contraccettivo** è costituito da un "sistema transdermico" di forma quadrangolare, di 4.6 cm di lato, che applicato alla cute rilascia giornalmente estrogeni e progestinici.
- **l'anello vaginale** è costituito da un dispositivo circolare in materiale anallergico che rilascia giornalmente, in modo controllato e costante estrogeni e progestinici.

Quanto sono efficaci?

I contraccettivi ormonali combinati (pillola estroprogestica, cerotto transcutaneo, anello vaginale) hanno un indice di Pearl inferiore a 1 e quindi sono attualmente il metodo contraccettivo più efficace.

Quali sono i rischi e gli effetti indesiderati dell'utilizzo?

Sono stati descritti effetti indesiderati dei COC (come aumento di peso e ritenzione di liquidi, nausea, dolenzia mammaria, mal di testa ecc.). Gli studi sulla reale incidenza di questi effetti indesiderati sono limitati, soprattutto nelle donne che assumono contraccettivi di moderna concezione. **Per quanto attiene il peso corporeo, recenti revisioni scientifiche non hanno evidenziato un significativo aumento con l'uso di contraccettivi ormonali.**

Gli studi sul rapporto fra utilizzo e di COC e rischio di tumori hanno evidenziato sia incrementi di rischio sia effetti protettivi. Potrebbe esserci un aumento del rischio di cancro della cervice uterina (che aumenterebbe con la durata d'uso oltre i 10 anni) ed è pertanto raccomandata l'esecuzione del PAP test dopo l'inizio dei rapporti sessuali, dai 25 anni in poi con le cadenze previste dagli screening regionali. I risultati degli studi sul COC e carcinoma della mammella sono più controversi: l'eventuale incremento di rischio è verosimilmente molto piccolo e si annulla dopo 10 anni dall'interruzione. L'uso di COC ha un dimostrato effetto protettivo nei confronti del rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio, che risulta quasi dimezzato con il loro uso e la cui riduzione permane per molti anni dopo l'interruzione della contraccezione. La relazione tra COC e riduzione del rischio di cancro del colon-retto necessita di ulteriori approfondimenti, soprattutto riguardo al potenziale effetto protettivo nell'età avanzata quando il tumore ha una più elevata incidenza.

I tassi di incidenza e di mortalità per tutte le malattie cardiocerebrovascolari - ictus, infarto del miocardio (IMA), tromboembolismo (TromboEmbolia Venosa-TEV o Trombosi Venosa Profonda-TVP) - in donne di età riproduttiva sono molto bassi. Qualsiasi incidenza o mortalità aggiuntiva per malattia cardiovascolare, attribuibile a contraccettivi orali, è molto piccola se le utilizzatrici non fumano e non hanno altri fattori di rischio cardiovascolare.

L'aumento del rischio d'infarto del miocardio acuto (IMA) con l'uso di contraccettivi ormonali è verosimilmente modesto nelle non fumatrici, mentre aumenta nelle donne che fumano.

Anche l'aumento del rischio assoluto di ictus associato all'uso di COC è probabilmente molto basso; i COC sono considerati fra i fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus, ma che al momento non appaiono completamente documentati.

L'assunzione di contraccettivi ormonali si associa ad un aumento del rischio di trombosi venosa profonda, che nelle donne in età fertile (15-44 anni) che non li assumono è di 5 episodi su 100.000 donne/anno, mentre per le donne che assumono contraccettivi ormonali di 2° e 3° generazione è rispettivamente di 15 episodi su 100.000 donne/anno e di 25 episodi su 100.000 donne/anno. Il rischio è aumentato nelle donne con predisposizione alla ipercoagulabilità del sangue (diatesi trombofilica).

Come decidere se la donna può utilizzarli?

La scelta deve essere guidata dai criteri OMS (vedi tavola sinottica in appendice) e richiede la valutazione dello stato di salute della donna ed il suo inquadramento clinico, con una raccolta della storia clinica familiare e personale.

La valutazione deve evidenziare in particolare: età, fumo di sigaretta, ipertensione, obesità, storia personale e familiare di patologia cardio-vascolare (trombosi venosa profonda o embolia polmonare, malattie genetiche legate ai fattori della coagulazione, infarto o ictus, patologie valvolari cardiache), malattie del metabolismo

(diabete, iperlipemie ecc.) o fattori di rischio multipli per patologia arteriosa cardiovascolare, cefalee, calcolosi delle vie biliari, gravi malattie epatiche, particolari stati quali: il post-partum, l'allattamento, la stasi venosa da prolungata immobilità.

La misurazione della pressione arteriosa, riveste un ruolo importante ed anzi si può dire che la raccolta della storia clinica e la rilevazione dei valori di pressione arteriosa rappresentino l'approccio più utile alla selezione delle pazienti da candidare o confermare per l'uso dei COC.

La visita ginecologica e l'esame del seno non sono considerati indispensabili prima della prescrizione della contraccezione ormonale.

Sono invece da raccomandare alla donna, insieme al Pap test, come controlli da effettuare regolarmente, indipendentemente dall'utilizzo di contraccettivi.

Tuttavia, nelle donne con età superiore a 30 anni con familiarità per cancro mammario è consigliabile, prima della somministrazione di contraccettivi orali, eseguire un esame senologico.

Quali esami richiedere prima della prescrizione? E per il controllo periodico?

La maggior parte delle donne può iniziare la contraccezione ormonali dopo una visita ambulatoriale, completata da un'adeguata indagine anamnestica, senza la necessità di analisi di laboratorio preliminari. In donne che non presentino fattori di rischio personali e familiari (categoria 1 OMS, vedi tavola sinottica in appendice) l'esecuzione di esami di laboratorio non è ritenuta un prerequisito per iniziare. L'esecuzione di eventuali esami di laboratorio andrebbe decisa solo sulla base della visita e della storia clinica personale o familiare, o, secondo il parere di alcuni esperti, potrebbe essere fatta almeno una volta, magari dopo la prima consultazione e dopo l'inizio della contraccezione ormonale.

In caso di precedenti personali o familiari documentati, di trombosi venosa profonda o accidenti cardiovascolari (presenza di almeno un parente, genitore o fratello, di età < 45 anni con patologia tromboembolica venosa o età ≥ 35 anni con patologia arteriosa) o di anomalie della coagulazione del sangue è opportuno uno studio dell'emostasi per la ricerca di anomalie che possano favorire la trombosi venosa, orientando la donna ad una consulenza specialistica.

Sugli esami o controlli successivi e/o periodici da effettuare non ci sono indicazioni univoche:

- la linea guida dell'**ANAES francese** (Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé) raccomanda una prima valutazione entro 3-6 mesi dall'inizio della contraccezione estroprogestinica di colesterolo totale, trigliceridi e glicemia e la ripetizione di questi esami ogni 5 anni

- la linea guida del **FFPRHC britannica** (Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care) raccomanda un controllo dopo tre cicli d'uso, per valutare tollerabilità e pressione arteriosa ed in seguito consiglia di riconsiderare la storia clinica e la pressione sanguigna ogni sei mesi

- le linee guida della **SCOG canadese** (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) raccomanda la valutazione dei lipidi plasmatici e del metabolismo glicidico nelle donne di età superiore a 45 anni con di fattori di rischio cardiovascolare.

Per chi sono assolutamente controindicati?

Per tutte le donne che presentano condizioni inquadabili nella categoria 4 OMS (condizione in cui l'utilizzo del metodo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute):

- allattamento al seno meno 6 di settimane dopo il parto
- fumo più di 15 sigarette più di 35 anni di età
- obesità: BMI¹ maggiore o uguale a 40
- cardiopatia ischemica
- ictus cerebrale
- valvulopatia cardiaca complicata (ipertensione polmonare, fibrillazione atriale, pregressa endocardite batterica subacuta)
- pa (pressione arteriosa) \geq 160/95 mm hg
- ipertensione con danno vascolare
- trombosi venosa profonda / embolia polmonare pregressa o in atto
- interventi di chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata
- emicrania con sintomi neurologici focali
- diabete con complicazioni vascolari o di durata > 20 anni
- carcinoma mammario in atto
- cirrosi scompensata
- epatiti virali in atto
- tumori epatici benigni e maligni

Quali formulazioni e vie di somministrazioni sono disponibili?

In Italia i COC possono essere somministrati per via orale (pillole contraccettive) o per via transdermica con cerotti, o come anelli vaginali.

Le formulazioni iniettabili o sotto forma di impianti non sono disponibili nel nostro paese.

In che modo possono essere prescritti?

Tutti i sistemi anticoncezionali ormonali - la pillola per uso orale, il cerotto transdermico e l'anello vaginale - sono soggetti alla prescrizione medica.

Solo poche "pillole" in fascia A sono prescrivibili a spese del SSN (Servizio Sanitario Nazionale), mentre le pillole più diffuse sono a totale carico dell'assistita (fascia C). Appartengono a quest'ultima classe anche i cerotti e gli anelli vaginali.

La ricetta non ripetibile (necessaria per i farmaci in fascia A) ha un tempo di validità di trenta giorni dalla data di compilazione del medico, è utilizzabile una sola volta e va ritirata dal farmacista.

In caso di ricetta ripetibile (fascia C) la "ripetibilità" della vendita è consentita, salvo diversa indicazione del medico, per un periodo non superiore a sei mesi e comunque per non più di dieci volte.

Come debbono essere assunti (o applicati) i COC?

Per i preparati orali (pillola), di solito, nel primo ciclo di trattamento, si consiglia di assumere la prima compressa il primo giorno della mestruazione, prelevando la pillola contrassegnata con il giorno corrispondente della settimana.

¹ Il Body Mass Index (BMI) o Indice di Massa Corporea (IMC) esprime il rapporto esistente tra il peso in chilogrammi di una persona ed la sua altezza al quadrato espressa in metri; in base a questo indice le persone possono essere classificate come: Sottopeso <18,5, Normopeso 18,5-24,9; Sovrappeso 25-29,9; Obese: 30-39,9 con obesità lieve-moderata; >40 con obesità grave

ZLa pillola dovrebbe essere assunta sempre alla stessa ora. E' possibile iniziare anche tra il secondo e quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo di trattamento, si raccomanda di adottare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse.

Nei preparati contenenti 28 confetti non c'è bisogno di interruzione, perché la perdita similmestruale si verifica, di norma, durante l'assunzione delle "pillole placebo" contenute nella confezione.

Nelle pillole che prevedono la sosta periodica, di solito dopo 2 o 3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa si verifica un'emorragia simile ad una mestruazione ("emorragia da sospensione"). Nei cicli successivi, dopo i 7 giorni d'intervallo, si inizierà una nuova confezione, anche nel caso in cui il flusso mestruale non sia ancora cessato. Il giorno in cui si assumerà la prima pillola della nuova confezione sarà lo stesso del ciclo precedente.

L'effetto contraccettivo della pillola non è garantito se entro 3-4 ore dall'assunzione si verifica vomito e/o diarrea. In questi casi è consigliabile assumere un'altra compressa da una nuova confezione e, se il disturbo è persistente, associare un metodo contraccettivo supplementare.

Il cerotto contraccettivo va applicato nella parte bassa dell'addome, sui glutei o nella parte superiore del corpo, escluso il seno. L'applicazione è di tre cerotti al mese, uno a settimana, per 3 settimane consecutive ed una pausa alla quarta settimana, durante la quale si verifica l'emorragia da sospensione.

L'anello vaginale si applica una volta al mese, per 3 settimane consecutive, seguite da un intervallo libero di una settimana.

Per quanto si possono assumere? E sono necessarie sospensioni?

I COC possono essere impiegati continuativamente. La sospensione è necessaria solo in caso di eventi gravi o effetti collaterali importanti.

Devono essere immediatamente interrotti (in attesa di indagini ed eventuali trattamenti) nei seguenti casi:

- dolore toracico improvviso e grave;
- difficoltà respiratorie improvvise (o tosse con emottisi);
- dolore grave al polpaccio;
- dolore gastrico grave;
- sintomi neurologici gravi (cefalea prolungata, specialmente se insorta per la prima volta o ingravescente; calo visivo improvviso parziale o totale; disturbi uditivi o percettivi improvvisi; disfagia; lipotimia grave o collasso; crisi epilettica inspiegata di nuova insorgenza; astenia; disturbi motori; ipoestesia marcata improvvisa)
- epatite, ittero, epatomegalia;
- pressione arteriosa superiore a 160 mmHg (sistolica) e 100 mmHg (diastolica).

I COC contenenti estrogeni dovrebbero essere sospesi preferibilmente quattro settimane prima di ogni intervento di chirurgia maggiore o di ogni intervento chirurgico che comporti una lunga immobilizzazione.

Cosa fare in caso di assunzione o applicazione non corretta?

Di preparati orali (pillola): se il ritardo nell'assunzione è inferiore alle 12 ore, l'efficacia contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna si ricordi di farlo; il trattamento viene poi proseguito secondo il ritmo consueto.

Se sono trascorse più di 12 ore dalla consueta ora di assunzione, l'effetto contraccettivo non è più sicuro. La compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente. Le successive compresse devono essere prese secondo il ritmo abituale. Nei successivi 7 giorni occorre adottare ulteriori misure contraccettive (es. un metodo di barriera). Nel caso

di formulazioni con 28 compresse, occorre passare immediatamente ad una nuova confezione senza assumere le quattro compresse inattive.

Nel caso di formulazioni che prevedono la sospensione, se questi 7 giorni vanno oltre la fine della confezione in uso, la confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, senza effettuare la pausa di sospensione; il flusso mestruale probabilmente si verificherà al termine della seconda confezione.

In assenza del flusso, deve essere eseguito un test di gravidanza.

Dell'anello vaginale: se l'anello viene lasciato in vagina un periodo più lungo di 3 settimane la copertura contraccettiva è garantita ancora fino a 4 settimane. Al contrario in caso di mancato reinserimento dopo la settimana di pausa, occorre inserire un nuovo anello e nei successivi 7 giorni usare un metodo di barriera.

Nel raro caso in cui l'anello venga espulso e/o rimanga fuori dalla vagina per un periodo inferiore alle 3 ore, l'efficacia contraccettiva non viene ridotta: ma va reinserito prima possibile, al più tardi entro 3 ore. La donna deve reinserire l'anello non appena si ricordi di farlo ed usare anche un metodo di barriera. Se la fuoriuscita dell'anello, per un periodo superiore alle 3 ore, avviene durante la prima settimana di utilizzo, deve essere presa in considerazione l'eventualità di una gravidanza.

Del cerotto: il distacco parziale o completo del cerotto può ridurre l'efficacia contraccettiva. Se sono trascorse meno di 24 ore, potrà essere riapplicato lo stesso cerotto (ma solo se non ha perso adesività) o sostituito con uno nuovo: in questo caso non sarà necessario ricorrere a metodi contraccettivi aggiuntivi. Se invece sono passate più di 24 ore, sarà necessario applicare un nuovo cerotto ed utilizzare metodi contraccettivi non ormonali alternativi.

Se la sostituzione del secondo o del terzo cerotto avviene a più di 48 ore dal momento previsto, occorre applicarne uno nuovo ed adottare metodi contraccettivi supplementari.

Se il cerotto non è stato rimosso alla fine del ciclo (22° giorno), va tolto appena possibile ed iniziato il nuovo ciclo nel solito giorno di cambio (dopo 28 giorni); non è necessario ricorrere ad un metodo contraccettivo aggiuntivo.

Quali farmaci interagiscono con i COC?

Alcuni farmaci possono ridurre i livelli di estrogeni nel sangue e quindi l'efficacia contraccettiva: griseofulvina, rifampicina, tetraciclina, ampicillina e altre penicilline, fenitoina, etotoina, mefenitoina, fenobarbital, primidone, carbamazepina, etosuccimide.

Inoltre gli estrogeni possono interferire con il metabolismo di altri farmaci, aumentandone o diminuendone l'efficacia: acetaminofene, aspirina, meperidina, dicumarolo, warfarin, imipramina, altri triciclici, diazepam, altre benzodiazepine, corticosteroidi, aminofillina, teofillina, ciclopentiazide, guanetidina, metoprololo, troleandomicina, ritonavir

SUI CSP(Contraccettivi Ormonali con Soli Progestinici)

Cosa sono?

I CSP sono contraccettivi contenenti soli progestinici.

Come funzionano?

I CSP interferiscono con l'ovulazione sopprimendo il picco gonadotropinico e provocano modificazioni del muco cervicale (aumento della quantità ed aumento della viscosità), della recettività endometriale e della funzione delle ciglia vibratili tubariche (con conseguente ostacolo al trasporto dell'ovocita).

Quanto sono efficaci?

I contraccettivi orali con il solo progestinico assunti regolarmente (non più di tre ore di ritardo nella assunzione quotidiana) hanno un indice di Pearl di 2-5 (sono considerati contraccettivi molto efficaci).

E quali sono i rischi ed effetti indesiderati dell'utilizzo?

- Alterazioni del ciclo mestruale
- Cefalea, tensione mammaria, nausea, vertigini, cloasma (colorazione a tonalità bruna della pelle del volto), diminuzione del desiderio sessuale, tendenza agli sbalzi dell'umore
- Gravidanza extrauterina

I CSP sembrano avere effetti trascurabili sul rischio cardiovascolare, sul metabolismo dei grassi e degli zuccheri, sulla coagulazione e sulla pressione arteriosa, quindi l'impiego potrebbe essere preso in considerazione anche nelle donne con ipertensione lieve, emicrania vasomotoria e fumatrici oltre 35 anni.

Come decidere chi può utilizzarli?

Secondo l'OMS ci sono poche condizioni nelle quali la prescrizione di contraccettivi a base di soli progestinici non viene raccomandata.

In genere i contraccettivi progestinici vengono impiegati durante l'allattamento o in presenza di controindicazioni alla componente estrogenica dei contraccettivi combinati.

I principali vantaggi sono:

- Nessuna interferenza con l'allattamento
- Assenza di effetti collaterali attribuiti alla componente estrogenica dei COC
- Rapido recupero della fertilità dopo sospensione del contraccettivo
- Vantaggi teorici in donne con pregressi episodi di trombosi .

Gli svantaggi sono:

- Minore efficacia rispetto ai COC
- Più elevata incidenza di irregolarità mestruali

Per chi sono assolutamente controindicati?

Secondo l'OMS ci sono poche condizioni nelle quali la prescrizione di contraccettivi a base di soli progestinici non viene raccomandata (vedi tavole sinottiche in appendice).

Quali formulazioni e vie di somministrazioni sono disponibili?

I CSP sono disponibili in formulazioni per via orale ("minipillola") o come IUD medicati; i preparati iniettabili sono presenti sul mercato nazionale, non registrati come contraccettivi, ma come farmaci per il trattamento del carcinoma endometriale e mammario; mentre gli impianti sottocutanei non sono disponibili in Italia.

In che modo possono essere prescritti? Come debbono essere assunti?

Come tutti i sistemi anticoncezionali ormonali sono soggetti alla prescrizione medica (fascia C). L'assunzione attenta e costante è fondamentale: il preparato deve essere assunto alla stessa ora tutti i giorni, preferibilmente nel tardo

pomeriggio o nella serata. In caso di ritardata assunzione (oltre 3 ore dopo l'orario prestabilito) e/o di dimenticanza della pillola, la donna deve essere istruita all'uso di metodi contraccettivi alternativi per almeno 48 ore.

Quali farmaci interagiscono con i CSP?

I farmaci comunemente impiegati dotati di un'azione sugli enzimi epatici, come alcuni antibiotici (rifampicina, griseofulvina) ed alcuni anticonvulsivanti (fenitoina, carbamazepina, barbiturici, primidone).

SULLO IUD (Dispositivo Intrauterino)

Cos'è?

Il dispositivo intrauterino (IUD) è un metodo contraccettivo rappresentato da un sistema di supporto (la cosiddetta "spirale") per veicolare vari metalli (rame, argento, oro), oppure un dispositivo in grado di cedere sostanze ormonali (IUD al levonorgestrel: IUD-LNG) direttamente in utero.

Come funziona?

I dispositivi intrauterini contenenti metalli stimolano una risposta infiammatoria della mucosa endometriale, che pare possa inattivare gli spermatozoi e gli ovociti in transito, impedendo la fecondazione (piuttosto che l'annidamento di un'eventuale blastocisti). Lo ione rame interferirebbe anche con processi enzimatici endometriali e con la composizione del muco cervicale, rendendolo ostile al passaggio degli spermatozoi. Inoltre potrebbero esserci le alterazioni nel trasporto tubarico della blastocisti con danneggiamento o distruzione prima che essa raggiunga la cavità uterina.

Nel caso di IUD - LNG, il levonorgestrel liberato direttamente nella cavità uterina sopprime la proliferazione endometriale con atrofia ghiandolare, trasformazione deciduale dello stroma ed assottigliamento della mucosa, ispessimento della parete vascolare e delle arteriole spirali e trombosi dei capillari. Provoca inoltre: ispessimento del muco cervicale, che impedisce la risalita degli spermatozoi e ne inibisce motilità e funzionalità; una reazione infiammatoria da corpo estraneo che interferisce negativamente con i meccanismi di annidamento; ed infine una riduzione della finestra di fertilizzazione attraverso la sintesi continua di glicodelina-A, glicoproteina che inibisce il legame tra zona pellucida dell'ovocita e spermatozoo.

Quanto è efficace?

L'indice di insuccesso dello IUD si aggira intorno all'1-4% (molto efficace). Potendo essere espulso, talvolta senza che la donna se ne accorga, è importante eseguire controlli regolari.

Come decidere chi può utilizzarlo?

La scelta dell'utilizzo dello IUD deve essere guidata dai criteri OMS (vedi tavola sinottica in appendice).

Le indicazioni e i vantaggi dello IUD sono:

- lunga durata
- modesta necessità di controlli periodici
- assenza di effetti generali sull'organismo

- buona efficacia contraccettiva
- rapida ripresa della fertilità dopo rimozione
- impiego nella donna in allattamento, dopo i 40 anni di età, in premenopausa

Lo IUD-LNG presenta anche effetti positivi di tipo non contraccettivo, il più importante dei quali è la riduzione della perdita mestruale, sia in termini di quantità che di durata, per cui rappresenta un valida alternativa ai trattamenti ormonali ed ad altri trattamenti delle emorragie mestruali eccessive.

Per chi sono assolutamente controindicati?

Sono controindicazioni assolute all'uso dell'IUD (categoria 4 OMS) le seguenti condizioni

- gravidanza in atto
- sepsi puerperale
- inserimento immediatamente dopo un aborto settico
- anomalie anatomiche congenite o acquisite della cavità uterina che comportino una sua deformazione tale da rendere impossibile l'inserimento dello IUD (fibromi, uteri setti, etc.)
- malattia trofoblastica maligna della gravidanza (alto rischio di perforazione dell'utero)
- carcinoma della cervice e dell'utero
- malattia Infiammatoria Pelvica (MIP) e Malattie Sessualmente Trasmesse (MST) in atto o negli ultimi tre mesi (gli IUD aggravano una MIP esistente e aumentano notevolmente il rischio che tale patologia complichino una MST in atto)
- tubercolosi genito-urinaria accertata

E quali sono i rischi dell'utilizzo?

Al momento dell'inserzione si può verificare una reazione vagale (perdita di coscienza, collasso cardiovascolare). Si tratta in genere di episodi rari e di breve durata, che il più delle volte si risolvono spontaneamente. Raro il rischio di perforazione uterina.

Durante la permanenza in utero gli IUD possono causare sanguinamenti irregolari e aumento della quantità del flusso mestruale soprattutto nei primi 3-6 mesi di utilizzo, che tendono a scomparire con il passare del tempo e possono, se necessario, essere trattati con farmaci (antinfiammatori non steroidei e acido tranexamico). Con lo IUD- LNG al contrario vi è una riduzione a volte fino alla scomparsa del ciclo mestruale.

Il rischio di MIP (Malattia Infiammatoria Pelvica) è quasi esclusivamente limitato ai primi venti giorni post-inserzione.

In alcuni casi si può verificare un'espulsione spontanea del dispositivo più frequente nei primi tre mesi dall'inserzione.

Nei rari casi in cui si instaura una gravidanza occorre escludere una gravidanza extrauterina (GEU).

Per quanto riguarda il rischio di gravidanza ectopica diversi studi hanno concluso che tale rischio non è aumentato ma addirittura diminuito.

Quali esami da richiedere prima della prescrizione?

Prima dell'inserimento dello IUD si raccomanda un'attenta anamnesi generale e ginecologica e l'esecuzione della visita ginecologica.

In che modo si applica? E come si controlla periodicamente?

L'inserimento dello IUD viene effettuato dal medico con un intervento ambulatoriale.

Si preferisce inserirlo negli ultimi giorni del flusso mestruale a causa della relativa "apertura" del canale della cervice uterina, che rende l'inserzione meno difficoltosa. E' possibile comunque inserirlo in qualsiasi momento del ciclo dopo aver escluso con certezza una gravidanza. Lo IUD presenta alla sua estremità inferiore un filo di nylon che viene tagliato a 2-3 cm. dal canale cervicale, permettendo così di controllare la sua posizione durante la visita ed un facile reperimento quando sarà il momento di rimuoverlo. Anche la donna può essere istruita al controllo del filo durante la cura dell'igiene vaginale, in modo da permetterle una auto valutazione.

Il follow up prevede un controllo dopo una settimana e dopo la mestruazione successiva all'applicazione; successivamente, in assenza di segni o sintomi, i controlli saranno annuali.

SULLA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

Che cos'è?

E' un intervento farmacologico (la cosiddetta "pillola del giorno dopo") o non farmacologico che, usato tempestivamente, ha lo scopo di prevenire una gravidanza indesiderata dopo un rapporto sessuale considerato a rischio.

Il termine *emergenza* sottolinea che tale forma di contraccezione deve rappresentare una misura occasionale e non costituire un regolare metodo contraccettivo.

Come funziona?

Il **metodo Yuzpe**, ormai poco utilizzato, consiste nella somministrazione di un'associazione di estrogeni e progestinici entro 72 ore dal rapporto non protetto e determina principalmente la modificazione del picco di LH (con conseguente inibizione o ritardo dell'ovulazione) e l'alterazione della funzione del corpo luteo (azione luteolitica); non sarebbe in grado di inibire l'annidamento della blastocisti. Secondo alcuni studi induce anche alterazioni sul metabolismo endometriale e/o modificazioni, di tipo morfologico e non biochimico, con effetti negativi sulla funzione endometriale.

Del **levonorgestrel** (un progestinico) non è noto il preciso meccanismo d'azione; è probabile che la somministrazione in fase ovulatoria determini il ritardo o l'inibizione del picco di LH e modificazioni biochimiche a livello endometriale o interazioni con la sintesi di glicodelina-A, glicoproteina che inibisce il legame tra zona pellucida dell'ovocita e spermatozoo. Non è efficace se il processo di impianto è già iniziato.

Lo IUD, da inserire fino a 5 giorni dal rapporto sessuale in contraccezione postcoitale agisce prevenendo la fecondazione e riducendo il numero e la motilità degli spermatozoi.

Quanto è efficace?

L'efficacia della CE è di difficile valutazione per la difficoltà di trovare un metodo preciso di calcolo e la difficile dimostrazione della reale fertilità della donna. E' stato stimato che:

- il **metodo Yuzpe** prevenga il 75% delle gravidanze, con un'efficacia massima entro le 24 ore dal rapporto a rischio; tale efficacia si riduce del 50% per ogni intervallo di 12 ore.

- il **levonorgestrel** riduca complessivamente il rischio di gravidanza dell'88% entro 72 ore. La percentuale di successo è pari al 95% se l'assunzione avviene entro 24 ore dal rapporto ritenuto a rischio, all'85% tra 25 e 48 ore ed al 58% tra 49 e 72 ore.

- lo **IUD**, fino a 5 giorni dal rapporto, è in grado di evitare l'insorgenza del 99% delle gravidanze

La CE ormonale non protegge da gravidanze che si verifichino in successivi rapporti a rischio o che si siano già instaurate precedentemente in altri rapporti a "rischio" durante lo stesso ciclo.

Come decidere chi può utilizzarla?

L'utilizzo della CE è previsto in caso di:

- rapporto sessuale non adeguatamente protetto (es: rottura o uso scorretto del profilattico)
- dimenticanza e/o scorretto impiego della contraccezione ormonale
- uso scorretto o inadeguato di un altro metodo contraccettivo
- errore di calcolo del periodo fertile presunto
- espulsione dello IUD
- fallimento del coito interrotto
- violenza sessuale

In caso di contraccezione d'emergenza, dopo l'assunzione della "pillola del giorno dopo" è raccomandabile:

- **impiegare un contraccettivo di barriera fino all'inizio del successivo ciclo mestruale**
- **effettuare o programmare subito una consulenza ginecologica successiva, allo scopo di iniziare o mettere a punto un regolare metodo contraccettivo.**

Nel caso dello IUD in contraccezione d'emergenza, i criteri per l'applicazione sono gli stessi dell'IUD a scopo contraccettivo (vedi tavola sinottica in appendice); ciò include l'assunzione di antibiotici per sospetta presenza di infezioni vaginali.

Il vantaggio dell'uso dell'IUD come contraccettivo d'emergenza è che può essere lasciato in utero come proseguimento della contraccezione

Quali sono i rischi dell'utilizzo?

I preparati estroprogestinici combinati (metodo Yuzpe) e quelli contenenti levonorgestrel sono considerati privi di restrizioni (Classe 1 OMS). Per questa ragione in molti paesi europei la CE è un prodotto da banco. Nel caso dello IUD i rischi di possibili infezioni pelviche sono aumentati ma possono essere contrastati con l'uso di antibiotici .

Per chi è assolutamente controindicata?

L'unica controindicazione è la gravidanza, in quanto la CE è priva di efficacia. Tuttavia, si ritiene che in caso di inefficacia del trattamento o di uso accidentale in gravidanza non siano da attendersi effetti dannosi sul feto.

Come già detto i preparati estroprogestinici combinati (metodo Yuzpe) e quelli contenenti levonorgestrel sono considerati privi di restrizioni (Classe 1 OMS).

Poiché il tempo di utilizzo è molto breve, anche in caso di pregressa malattia cardiovascolare (tromboflebite, ischemia cardiaca, episodio acuto cerebrovascolare), di angina, emicrania e grave alterazione della funzionalità epatica, l'uso della CE (Classe 2 OMS) per prevenire una gravidanza indesiderata è considerato vantaggioso rispetto a rischi provati o teorici.

Quali esami da richiedere prima della prescrizione? e quali controlli dopo?

Dopo aver effettuato una breve anamnesi, non è necessario prevedere alcun esame clinico, ematologico o strumentale prima della prescrizione.

Non è necessario nessun controllo dopo l'assunzione.

Si raccomanda di effettuare subito o di programmare entro brevissimo tempo una consulenza contraccettiva, allo scopo di iniziare l'uso di un regolare metodo contraccettivo efficace.

Quali formulazioni e vie di somministrazioni sono disponibili?

Dal novembre 2000 è in commercio in Italia il **levonorgestrel** in compresse da assumere a distanza di 12 ore l'una dall'altra o in unica somministrazione.

Il **metodo Yuzpe** (etinilestradiolo e norgestrel o levorgestrel) è disponibile in compresse da assumere in due dosi a distanza di 12 ore, entro 72 ore dal rapporto non protetto.

Lo **IUD** dispositivo intrauterino da inserire fino a 5 giorni dal rapporto sessuale non protetto.

In che modo può essere prescritta? Come deve essere assunta /applicata?

Attualmente in Italia la CE necessita di prescrizione medica con ricetta non ripetibile.

L'assunzione dei preparati contenenti levonorgestrel e degli estroprogestinici combinati (metodo Yuzpe) va fatta nel più breve tempo possibile dopo un rapporto sessuale considerato a rischio, dato che l'efficacia si riduce progressivamente, e comunque deve avvenire non oltre le 72 ore.

Lo IUD va inserito in un ambulatorio ginecologico non oltre i 5 giorni dal rapporto non protetto.

Quali sono gli effetti collaterali?

Con l'uso del solo levonorgestrel sono estremamente limitati nausea, vomito e cefalea che erano presenti con gli estroprogestinici (metodo Yuzpe). L'uso ripetuto può portare a irregolarità del ciclo mestruale.

L'inserimento di uno IUD specie per le nullipare può provocare dolori ed infezioni pelviche ma possono essere prescritti farmaci antinfiammatori ed antibiotici.

Quali farmaci interagiscono con i CE?

L'efficacia della CE ormonale può essere ridotta da interazioni farmacologiche, in quanto il metabolismo dei preparati impiegati come CE è aumentato dal concomitante impiego di induttori degli enzimi epatici. I farmaci maggiormente responsabili sono: barbiturici, fentoina, carbamazepina, rifampicina, ritonavir, rifabutina, griseofulvina, unitamente a prodotti erboristici contenenti *Hypericum perforatum*.

I farmaci a base di levonorgestrel possono aumentare il rischio di tossicità da ciclosporina a causa della possibile inibizione del metabolismo della stessa.

LA CONTRACCEZIONE

LINEA GUIDA
PER LA PRATICA CLINICA

LINEA GUIDA

LA CONTRACCEZIONE LINEA GUIDA PER LA PRATICA CLINICA

CONTRACCEZIONE: DEFINIZIONE

Per contraccezione si intende l'insieme di tecniche e pratiche antifecondative che consentono di programmare la gravidanza.

La contraccezione si può ottenere con vari metodi, riconducibili a sei gruppi:

- **metodi naturali:** Ogino-Knaus o astinenza periodica, temperatura basale, Billings o del muco cervicale. Tra i metodi naturali viene comunemente considerato anche il coito interrotto;
- **metodi di barriera:** condom o preservativo maschile, preservativo femminile (non in commercio in Italia), diaframma, tamponi, cappuccio cervicale;
- **dispositivi intrauterini:** IUD o medicati;
- **metodi chimici:** creme, spray, candelette, lavande, compresse, gelatine;
- **metodi ormonali:** (preparati a base di estrogeni o progestinici, combinati e non);
- **metodi chirurgici:** per la donna, la sterilizzazione tubarica e, per il maschio, la vasectomia; entrambi i metodi non sono reversibili.

L'efficacia dei vari metodi è misurata dall'**Indice di Pearl** che indica il numero di gravidanze a cui che insorgono in 100 donne che usano un determinato metodo nell'arco di un anno.

Più è basso l'indice di Pearl, più il metodo è sicuro (Tabella 1).

Si valuta che il rischio di gravidanza per una donna che non pratichi alcuna profilassi anticoncezionale sia del 2-4% in qualsiasi momento del ciclo e del 20-30% se il rapporto non protetto avviene in fase ovulatoria (tra il 10° ed il 17° giorno in un ciclo di 28 giorni).

Tabella 1 - EFFICACIA DEI METODI CONTRACCETTIVI
tratto da: Quartararo P. La contraccezione, Cofese Edizioni, Palermo, 2005 (modificato)

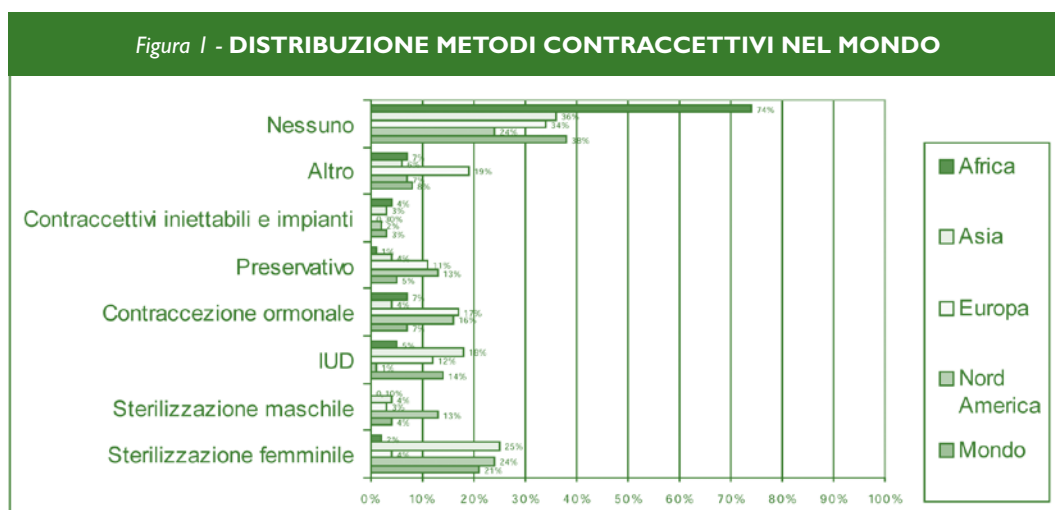
Metodo contraccettivo	Classe	Definizione	Indice di Pearl
Pillola estroprogestica Cerotto transcutaneo Anello vaginale IUD al LNG (levonorgestrel)	I	Massima efficacia	< 1
IUD medicati Pillola progestinica Metodo della temperatura	II	Molto efficace	1-5
Preservativo maschile Diaframma	III	Efficace	5-10
Valutazione del muco cervicale	IV	Abbastanza efficace	10-20
Coito interrotto Metodo del ritmo (Ogino – Knauss)	V	Poco efficace	20-30

EPIDEMIOLOGIA DELLA CONTRACCEZIONE

Il numero di figli per donna è diverso nelle varie aree del mondo, con tassi di fertilità più bassi nei Paesi ad alto sviluppo e notevolmente più alti in quelli meno sviluppati (tabella 2).

Aree geografiche	1970-75	2000-05
Paesi ad elevato sviluppo	2.5	1.8
Paesi a medio sviluppo	4.09	2.4
Paesi a basso sviluppo	6.8	5.6
Italia	2.3	1.2
Mondo	4.5	2.7

L'impiego di metodi contraccettivi ha contribuito a frenare la crescita demografica, che attualmente si attesta sotto il livello della stabilità in numerosi paesi industrializzati. I metodi contraccettivi sono diversamente diffusi nelle varie parti del mondo, con differenze significative nei diversi continenti (figura 1) e nei Paesi di una stessa area geografica.



In particolare, nel Nord America la percentuale di donne in età fertile che impiega preparati estrogeno-progestinici a scopo contraccettivo è pari al 16%, contro il 17% dell'Europa, il 4% dell'Asia ed il 7% dell'Africa.

FERTILITA' E CONTRACCEZIONE IN ITALIA

La natalità in Italia, negli ultimi anni, si è attestata attorno al 9 per mille, con un trend in leggero aumento, dal 9.1 Del 1999 al 9.4 Del 2002 e 2003. Questo si è verificato certamente per l'apporto delle popolazioni immigrate, spesso provenienti da aree del mondo ad fertilità elevata (9, 10). Difatti la percentuale di nascite con almeno un genitore straniero è salita da 1.7% Del 1990 a 6.9% Nel 2000.

Anche il numero dei figli per donna (total fertility rate, trf), pur restando tra i più bassi d'europa e del mondo, ha subito un leggero incremento, passando da 1.2 Del 1999 a 1.32 Del 2005 (10) risultano in costante diminuzione gli aborti volontari (ivg), mentre è in aumento il numero delle donne straniere che nel nostro paese fanno ricorso all'ivg, con un incremento del 226.3% Dal 1995 al 2002 (11).

Quanto alla contraccezione, al contrario di quanto avviene in altri paesi, in italia mancano precise informazioni sulla sua diffusione (12). In generale, tuttavia, l'utilizzo dei metodi contraccettivi moderni è inferiore a quello di altri stati europei (13). Le uniche informazioni disponibili si ottengono da stime di mercato e da indagini su campioni di popolazione.

Nell' "indagine sulla fecondità in italia" del 1995 (14), nel campione esaminato, l'impiego della contraccezione ormonale (co) risultava pari al 21%, quello dello iud al 7%, del coito interrotto al 14%, dei metodi naturali al 5% e del condom al 14%.

Nel rapporto census 2000 sui comportamenti sessuali degli italiani, i metodi contraccettivi maggiormente impiegati sono risultati il coito interrotto (31.6%) Ed il condom (28.4%), Seguiti dalla "pillola" (20.9%), Dai metodi naturali (4.2%), Dai dispositivi intrauterini (3.2%), Dal diaframma (1.3%), Mentre "nessun metodo" risultava adottato dal 10.4% Delle coppie (7).

In uno studio (16) effettuato nel 2003 in cinque paesi europei, tra cui anche l'italia, su un campione di donne di età compresa tra 15 e 49 anni, è stata stimata una prevalenza di utilizzo della contraccezione ormonale pari al 19% in italia e in spagna, al 27% in gran bretagna, al 34% in germania e al 45% in francia.

Mancano, infine, in italia specifiche rilevazioni sulla sterilizzazione, sia maschile che femminile, poiché esiste una situazione legislativa poco chiara e non è facile raccogliere dati su tale metodica.

LA DIFFUSIONE DEGLI ESTROPROGESTINICI

La diffusione degli estroprogestinici in italia si desume dalle vendite di prodotti farmaceutici. L'indicatore utilizzato è il rapporto tra le confezioni vendute ed il numero complessivo di donne in età fertile. Nel confronto con gli altri paesi europei l'italia occupa una delle ultime posizioni (figura 2), con un trend in lieve crescita (figura 3).

L'analisi della situazione italiana, tuttavia, non può prescindere dalla valutazione delle specifiche realtà regionali e macroregionali.

In base ai dati di vendita, nel 2002, la diffusione della co era pari al 23,6% nell'italia settentrionale, al 20% nell'italia centrale ed al 13,3% nell'italia meridionale. (Figura 4) (12). Si stima che una percentuale non trascurabile di tutte le prescrizioni di estroprogestinici (intorno al 20%), abbia una finalità esclusivamente terapeutica.

Si può notare che l'umbria si pone comunque al disotto della media nazionale nella diffusione della co

Figura 3 - PERCENTUALE D'IMPIEGO DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE NEGLI ANNI 1985-2002 IN ITALIA (calcolata come rapporto fra numero di confezioni vendute, standardizzato per un anno di consumo, e numero complessivo di donne in età fertile di età convenzionale 15-44 anni)

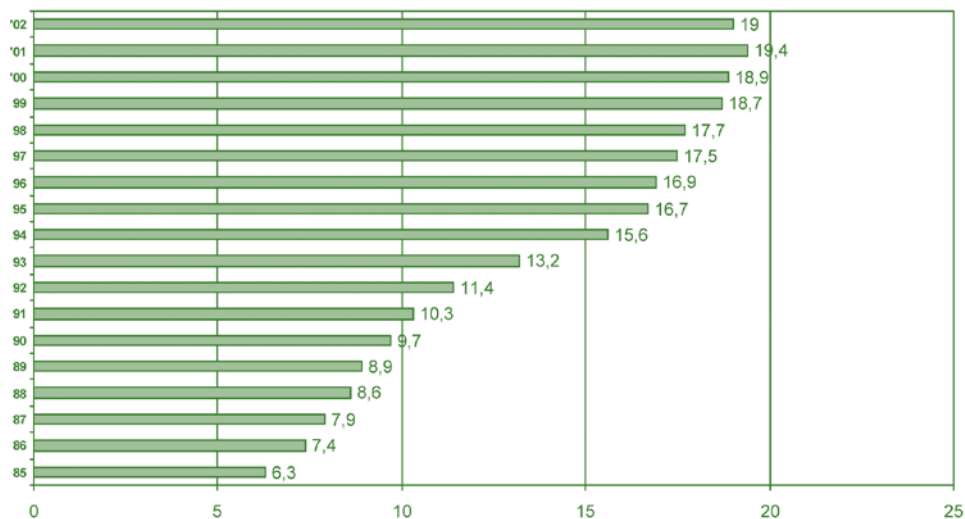


Figura 2 - PERCENTUALE D'IMPIEGO DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE IN EUROPA NELL'ANNO 2002 (calcolata come rapporto fra numero di confezioni vendute, standardizzato per un anno di consumo, e numero complessivo di donne in età fertile di età convenzionale 15-44 anni)

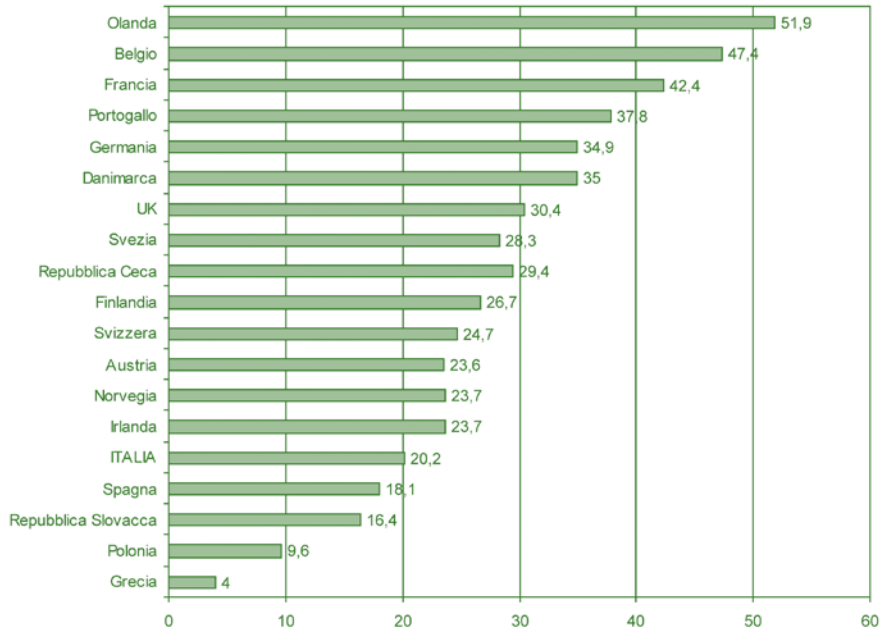
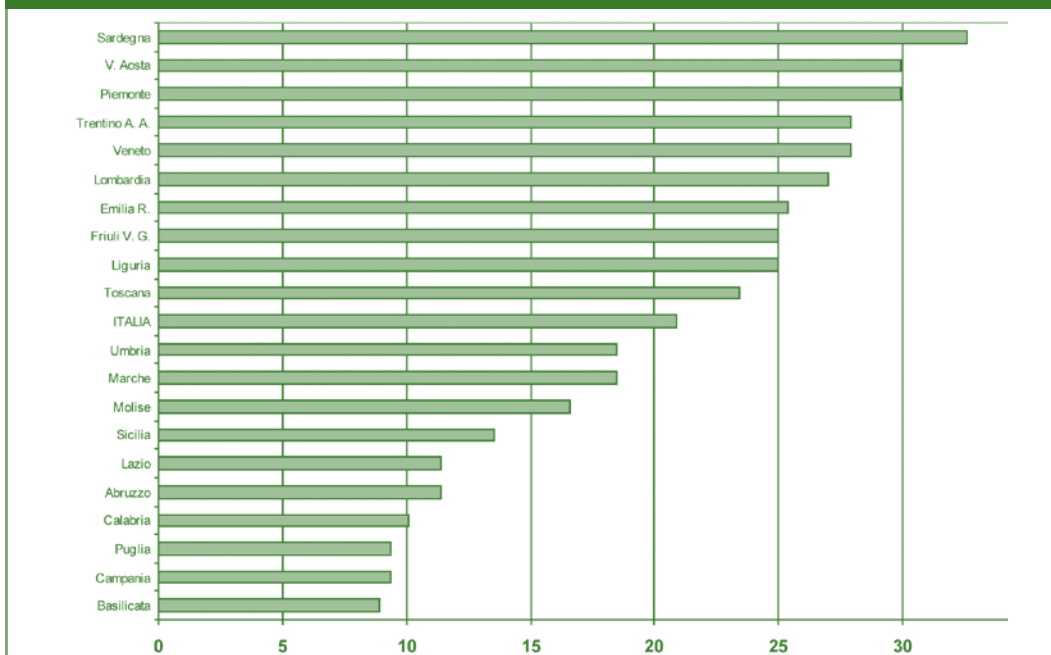


Figura 4 - DIFFUSIONE PERCENTUALE DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE NELLE REGIONI ITALIANE ANNO 2002.



LA DIFFUSIONE DELLA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

In riferimento alla contraccezione d'emergenza (CE), non si hanno dati sul numero di utilizzatrici del metodo Yuzpe, mentre possiamo stimare il numero di confezioni di Levonorgestrel vendute in farmacia. Nel 2004 si valuta che in Italia 310.000 donne abbiano usato questo metodo, con un incremento del 13% rispetto all'anno precedente (16).

LA DIFFUSIONE DELLO IUD

Il dispositivo intrauterino, quale mezzo contraccettivo, è usato da più di 160 milioni di donne nel mondo. Rappresenta il metodo anticoncezionale reversibile più diffuso ed è il secondo sistema di pianificazione familiare dopo la sterilizzazione femminile. Il maggiore utilizzo si registra in Cina e Vietnam (> 70%). In Europa è impiegato dal 15% delle donne; negli USA solo dall'1%. In Italia è utilizzato dal 3-5% delle donne in età fertile, con una riduzione di circa il 40% dagli anni '90 ad oggi (17).

CAPITOLO I: CONTRACCEZIONE ORMONALE

DEFINIZIONE

I contraccettivi ormonali (CO) sono costituiti da ormoni steroidei di sintesi, in formulazioni combinate di estrogeni e progestinici (COC), o in formulazioni costituite dal solo progestinico (CSP).

Possono essere somministrati per via orale, oppure transdermica, vaginale e intrauterina. Le formulazioni per via iniettiva o sotto forma di impianti non sono disponibili in Italia.

CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI (COC)

I contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti un estrogeno e un progestinico costituiscono il metodo di contraccezione ormonale più efficace e più usato (Indice di Pearl < 1).

CRITERI DI ELIGIBILITA'

I criteri per valutare l'eligibilità all'utilizzo della contraccezione ormonale combinata (COC) come metodo di controllo delle nascite sono quelli indicati nelle quattro categorie di "rischio" OMS (2) di seguito riportate, sintetizzati anche nelle tavole sinottiche in appendice. (Nel CD allegato alla LG sono riportate inoltre, in dettaglio, note ed integrazioni che il gruppo redazionale ha ritenuto utili per la pratica clinica, tratte dal citato documento dell'OMS e da altre fonti accreditate).

Le indicazioni dell'OMS, pur rappresentando una linea di condotta, devono comunque essere adeguate e rapportate al singolo soggetto nello specifico contesto, in un'ottica di personalizzazione dell'intervento. Le indicazioni dell'OMS sono infatti riferite alla popolazione femminile in età fertile a livello mondiale, con profonde differenze di tipo etnico, biologico, sociale, culturale e con diversa possibilità di accesso alle risorse assistenziali.

Categoria I: condizioni in cui **non** esistono restrizioni all'uso del metodo contraccettivo:

- età: dal menarca ai 40 anni
- parità: nullipara o pluripara
- post partum: > 21 giorni dal parto se non allattamento al seno
- allattamento al seno dopo 6 mesi dal parto
- aborto nel primo o secondo trimestre, compreso l'aborto settico
- pregressa gravidanza ectopica
- pregressa chirurgia pelvica
- interventi di chirurgia minore senza immobilizzazione
- vene varicose
- cefalee non emicraniche
- epilessia (non in trattamento con induttori degli enzimi epatici)
- sanguinamenti vaginali irregolari poco abbondanti o abbondanti e/o prolungati (regolari o irregolari)
- endometriosi
- tumori ovarici benigni
- dismenorrea grave
- malattia trofoblastica, (con HCG normale)
- ectropion della cervice uterina
- patologia mammaria benigna
- familiarità per carcinoma mammario

- fibromi uterini
- diabete (storia di diabete gestazionale)
- patologie della tiroide
- epatiti virali (portatrici)
- malattia infiammatoria pelvica
- malattie sessualmente trasmesse
- alto rischio per HIV; sierologia positiva per HIV / AIDS
- anemie (talassemia o ferrocarenziale)

Categoria 2: condizioni in cui i vantaggi del metodo contraccettivo sono più consistenti dei rischi potenziali o dimostrati.

- età > 40 anni
- allattamento > 6 mesi dal parto
- fumo (< 35 anni di età o età > 35 anni dopo sospensione del fumo da più di 1 anno)
- obesità BMI > 30
- storia di ipertensione in gravidanza
- storia familiare di tromboembolismo venoso in parenti di primo grado in età < 45 anni
- interventi di chirurgia maggiore senza immobilizzazione prolungata
- tromboflebiti superficiali
- emicrania senza sintomi neurologici focali < 35 anni
- diabete senza complicazioni vascolari
- iperlipemie note
- valvulopatia cardiaca non complicata
- sanguinamenti vaginali sospetti in attesa di valutazione
- neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN)
- carcinoma della cervice in attesa di trattamento
- malattia della colecisti asintomatica o trattata con colecistectomia
- patologia infiammatoria intestinale
- storia di colestasi associata alla gravidanza
- anemia falciforme
- assunzione di antibiotici non induttori degli enzimi epatici

Categoria 3: condizioni in cui i rischi potenziali o dimostrati sono più consistenti dei vantaggi del metodo.

- allattamento al seno tra 6 settimane e 6 mesi dopo il parto
- prima di 21 giorni dal parto
- fumo < 15 sigarette (> 35 anni o sospensione del fumo da meno di 1 anno)
- storia di ipertensione (anche in gravidanza) quando la PA non può essere misurata
- ipertensione ben controllata (con possibilità di misurazione ripetute della PA)
- immobilizzazione non legata a interventi chirurgici
- pressione arteriosa elevata (PA sistolica 140-159 o diastolica 90-99 mm Hg)
- storia familiare di tromboembolismo venoso in parenti di primo grado in età < 45 anni
- cirrosi lieve (compensata)
- iperlipemia conosciuta (es. ipercolesterolemia familiare)
- emicrania senza sintomi neurologici focali (>35 anni o storia di emicrania con aura a qualsiasi età)
- carcinoma mammario in remissione da 5 anni; portatrici di mutazioni genetiche correlate con il carcinoma mammario; massa mammaria non diagnosticata
- diabete con complicazioni vascolari o di durata > 20 anni
- malattia della colecisti in atto o in trattamento medico
- storia di colestasi associata a precedente CO
- impiego di farmaci dotati azione sugli enzimi epatici: alcuni antibiotici (es. rifampicina, griseofulvina); alcuni anticonvulsivanti (fenitoina, carbamazepina, barbiturici, primidone)

Categoria 4: condizioni in cui l'utilizzo del metodo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute.

- allattamento al seno < 6 settimane dopo il parto
- fumo > 15 sigarette > 35 anni di età
- obesità: BMI ≥ 40
- cardiopatia ischemica
- ictus cerebrale
- valvulopatia cardiaca complicata (ipertensione polmonare, fibrillazione atriale, pregressa endocardite batterica subacuta)
- PA ≥ 160/95 mm Hg
- ipertensione con danno vascolare
- trombosi venosa profonda / embolia polmonare pregressa o in atto
- interventi di chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata
- emicrania con sintomi neurologici focali
- diabete con complicazioni vascolari o di durata > 20 anni
- carcinoma mammario in atto
- cirrosi scompensata
- epatiti virali in atto
- tumori epatici benigni e maligni

BENEFICI NON CONTRACCETTIVI

Oltre all'effetto contraccettivo, i prodotti contenenti preparati estroprogestinici combinati possono avere effetti favorevoli o esercitare un'azione preventiva nei confronti di varie patologie.

Sul piano terapeutico sono utilizzati nel trattamento di dismenorrea, irregolarità mestruali, amenorrea, acne, irsutismo, metrorragie, endometriosi, sintomi premenstruali.

In particolare ci sono evidenze che i CO:

- **migliorano l'acne vulgaris (grado A)** (1, 19). L'uso dovrebbe essere limitato all'acne severa (1), qualora il trattamento antibiotico orale abbia fallito, o per l'irsutismo moderato-severo (1). L'impiego dovrebbe essere interrotto 3-4 mesi dopo la risoluzione della condizione trattata (1)
- **possono ridurre i dolori mestruali e le perdite di sangue (Grado C)**. In realtà le evidenze sugli effetti dei CO sia sul dolore (20) sul sanguinamento mestruale sono limitate (21)
- **sembrano in grado di ridurre l'incidenza di cisti ovariche funzionali e tumori benigni dell'ovaio (grado B)** (1,22)
- **riducono l'incidenza di alcuni tumori femminili (grado B)** (vedi anche, più oltre il paragrafo su CO e tumori dell'endometrio e dell'ovaio) (1)
- **poterebbero essere associati ad una riduzione del rischio di cancro coloretale (grado B)** (1,23).

Inoltre sono stati descritti effetti favorevoli dei COC (grado GP) su (1):

- sindrome premenstruale: i CO riducono del 30% i tipici sintomi della sindrome premenstruale: cefalea, irritabilità, tensione mammaria, depressione.
- endometriosi: i CO si sono dimostrati efficaci nell'antagonizzare la progressione dell'endometriosi e nel migliorare i sintomi ad essa correlati. I risultati sono più marcati per trattamenti effettuati in modo continuativo e non ciclico, così da indurre amenorrea. Infatti, è verosimile che uno dei meccanismi patogenetici del dolore e della progressione della malattia sia il bleeding delle cellule endometrioidiche che possono continuare il loro sviluppo e la loro progressione in sede anomala.

- gravidanze ectopiche: i CO riducono il rischio di gravidanze ectopiche, agendo a livello tubarico e riducendo il rischio di malattia infiammatoria pelvica.
- malattia Infiammatoria Pelvica (MIP): l'impiego di CO da almeno 12 mesi determina una riduzione del rischio di MIP del 50%. Si ritiene che tale effetto sia dovuto all'aumento della viscosità del muco cervicale ed alla riduzione del volume della perdita mestruale.
- patologie mammarie benigne: i contraccettivi ormonali riducono del 50-70% l'incidenza di patologie benigne della mammella.

EFFETTI INDESIDERATI E RISCHI

EFFETTI INDESIDERATI

Sono stati descritti effetti indesiderati dei COC correlati alla componente estrogenica come:

- ritenzione idrica e aumento di peso
- nausea
- mastodinia
- cefalea

ed effetti indesiderati correlati alla componente progestinica come:

- aumento di peso
- stanchezza ed affaticabilità, depressione
- alterazioni della libido
- seborrea e acne
- colestasi

Ci sono studi limitati sull'evidenza e la reale incidenza di questi effetti indesiderati, soprattutto nelle donne che assumono COC di moderna concezione, a basso contenuto di estrogeni e/o con formulazioni progestiniche vicine al progesterone naturale.

Per quanto attiene l'incremento ponderale, non è stato evidenziato (1, 26) un significativo aumento del peso con l'uso di COC in una recente revisione della Cochrane Library (**grado B**). E' verosimile che la componente estrogenica e quella progestinica dei COC non influiscano negativamente sul peso corporeo (25), soprattutto con i COC di moderna concezione, dato che la riduzione del dosaggio del progestinico e la combinazione con formulazioni più vicine al progesterone naturale, possono migliorare il sintomo aumento ponderale ed evitare una distribuzione androide del tessuto adiposo (24).

RISCHI

CO E TUMORI

- **CO e cancro della mammella**

L'aumento del rischio di cancro mammario è verosimilmente molto piccolo con uso contraccettivi ormonali e si annulla dopo 10 anni dall'interruzione (grado B).

In una metanalisi di studi caso-controllo il rischio relativo di cancro della mammella nelle donne che hanno impiegato CO, rispetto alle non utilizzatrici, sembra essere di poco superiore all'unità, sebbene statisticamente significativo (RR 1.07; p= 0.00005) e correlato al tempo trascorso dall'ultima somministrazione, decrescendo progressivamente fino a annullarsi dopo 10 anni. (27,28)

Un più recente studio caso-controllo mostra invece che non vi sono rischi aggiuntivi per le donne che hanno assunto in passato CO, sia in quelle che ne stanno facendo uso (RR 1.0; 95% CI 0.8-1.3), rispetto alle non utilizzatrici (29). Il rischio non risulta correlato alla durata d'uso, al dosaggio dell'estrogeno, alla familiarità ed all'assunzione di CO in giovane età.

Non sono attualmente disponibili dati definitivi ed univoci rispetto al rischio di cancro mammario correlato all'uso di CO in donne portatrici di mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 (30, 31)

- **CO e cancro cervicale**

Potrebbe esserci un modesto aumento del rischio di cancro cervicale che aumenterebbe con la durata d'uso (grado B).

I dati su CO e neoplasia cervicale sono conflittuali (32). Una metanalisi (33) ed una recente rianalisi di 24 studi epidemiologici (34) hanno evidenziato che il rischio relativo (RR) di cancro cervicale aumenta nelle donne utilizzatrici di CO e che l'aumento è proporzionale alla durata dell'utilizzo.

In altre pubblicazioni (35) non è riportato un aumento significativo del rischio con l'uso di CO per una durata d'uso inferiore a 5 anni (RR 1.29; 95% CI 0.88-1.91), mentre, per un uso superiore a 5 anni, il rischio aumenta di circa 4 volte (RR 4.01 95% CI 2.01-8.02).

Va pertanto consigliata l'esecuzione del PAP test dopo l'inizio dei rapporti sessuali e dai 25 anni con le cadenze previste dagli screening regionali.

- **CO e cancro dell'endometrio**

Il rischio di cancro endometriale è dimezzato con uso di CO e la riduzione del rischio permane per molti anni dopo l'interruzione dell'uso (grado B).

L'incidenza di cancro dell'endometrio è ridotta in media del 50% nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali (37). La riduzione del rischio è correlata alla durata dell'impiego e persiste per almeno venti anni dalla sospensione.

- **CO e cancro dell'ovaio**

Il rischio di cancro dell'ovaio è quasi dimezzato con uso CO e la riduzione del rischio permane molto a lungo dalla sospensione (grado B).

I dati di letteratura indicano che l'impiego dei contraccettivi ormonali riduce del 40% (RR 0.6) il rischio di cancro ovarico. In caso di trattamento prolungato (più di 5 anni di assunzione), il RR sarebbe addirittura pari a 0.2 (38-39). L'effetto protettivo è presente anche con i contraccettivi a basso dosaggio (40) e persiste per almeno 20 anni dalla sospensione (41).

L'effetto protettivo è presente anche nei soggetti a rischio per familiarità e nelle portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2 (44).

- **CO e cancro del colon-retto**

La relazione tra CO e cancro del colon-retto necessita di ulteriori approfondimenti, soprattutto per una valutazione di un potenziale effetto protettivo nell'età avanzata quando il tumore ha una più elevata incidenza (45, 46, 47).

CO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

I tassi di incidenza e di mortalità per tutte le malattie cardiovascolari - ictus, infarto del miocardio (IMA), tromboembolismo (TEV o TVP) - in donne di età riproduttiva sono molto bassi.

Qualsiasi incidenza o mortalità aggiuntiva per malattia cardiovascolare, attribuibile a contraccettivi orali, è molto piccola se le utilizzatrici non fumano e non hanno altri fattori di rischio cardiovascolari (48).

- **CO e infarto miocardio**

L'aumento del rischio di infarto del miocardio acuto (IMA) con l'uso di contraccettivi ormonali è verosimilmente modesto nelle non fumatrici, mentre aumenta nelle donne che fumano (Grado B).

Infatti l'incidenza di IMA, evento raro nelle donne in età fertile, aumenta in presenza di fattori di rischio, quali fumo, età superiore a 35 anni ed assunzione di CO, specialmente se associati tra loro (49). Inoltre il rischio assoluto e relativo di IMA in donne che assumono CO è influenzato dal dosaggio dell'estrogeno e dal tipo di progestinico.

L'incidenza assoluta di IMA è di:

- 10/100.000 donne/anno per i CO contenenti progestinici di 1^a generazione
- 4.8/100.000 donne/anno per quelli di 2^a generazione
- 1/100.000 donne/anno per quelli di 3^a generazione.

Ne consegue che il rischio relativo è meno elevato:

- con CO contenenti progestinici meno androgenici di 3^a generazione (RR 1.3; 95% CI 0.8-2.3), rispetto a quelli di 2^a generazione (RR 3.1; 95% CI 1.5-6.3)
- con i preparati contenenti EE < 50 mcg (RR 1.9; 95% CI 0.7-4.9) rispetto a quelli con EE > 50 mcg (RR 4.1; 95% CI 1.55-10.9) (50).

- **Contraccezione ormonale ed ictus**

L'aumento del rischio assoluto di ictus associato all'uso di COC è verosimilmente molto basso (Grado B).

L'uso di contraccettivi ormonali è incluso da SPREAD IV edizione (Linee guida italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale) fra i fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus, ma che al momento non appaiono completamente documentati (51). Complessivamente, i dati indicano che l'incremento del rischio è molto basso e che può essere ridotto mediante un attento controllo degli altri fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa e fumo di sigaretta, in particolare nelle donne di età superiore ai 35 anni (51).

Soprattutto l'ictus ischemico è associato all'utilizzo di COC, mentre non è dimostrata una correlazione tra COC e ictus emorragico in donne non fumatrici (52) e complessivamente tra COC e incremento della mortalità totale per entrambe le patologie (53).

Infatti (51) ampi studi caso-controllo non hanno messo in evidenza un aumento del rischio di ictus nelle donne non fumatrici che assumevano COC a basso dosaggio estrogenico. Altri studi caso-controllo hanno riportato un lieve aumento del rischio di ictus a patogenesi tromboembolica nelle donne in trattamento con COC a basso dosaggio estrogenico, di entità significativamente minore rispetto a quello correlato con l'assunzione di preparati contenenti un dosaggio estrogenico >50 mcg, senza significativa differenza tra formulazioni di seconda (*odds ratio* 3,4) e di terza generazione (*odds ratio* 3,9).

- **Contraccezione ormonale e rischio tromboembolico**

Le donne che fanno uso di COC hanno un rischio assoluto basso di tromboembolismo venoso, ma che è 3-6 volte superiore a quello delle donne che non ne fanno uso (grado B). (48). Il rischio è probabilmente più alto durante il primo anno d'uso e declina successivamente, ma persiste fino alla sospensione. Dopo l'interruzione dei COC, il rischio di tromboembolismo venoso si riduce velocemente allo stesso livello di quello delle donne che non ne fanno uso (48).

Per valutare il rischio assoluto e relativo di eventi tromboembolici occorre considerare che:

- l'incidenza di tromboembolia venosa in donne sane, non gravide, che non assumono contraccettivi orali è circa 5 casi su 100.000 donne all'anno, fra le donne giovani, non fumatrici e senza fattori di rischio, mentre è compresa di 15-25 casi su 100.000 donne/anno nelle utilizzatrici di COC (54); con la riduzione del dosaggio di estrogeno, si è passati da un RR di 1.6 (95% CI 0.9-2.8) con formulazioni contenenti EE 50 mcg, ad un RR di 0.6 (95% CI 0.4-0.9) con quelle contenenti EE 20 mcg. Inoltre, fra i COC a basso contenuto di EE, il rischio tromboembolico è risultato superiore fra le utilizzatrici di COC di 3^a generazione (contenenti come progestinico desorgestrel o gestodene), rispetto a quelle che assumono CO di 2^a generazione (contenenti il progestinico levonorgestrel) (57, 59). I COC contenenti drospirenone e 30 mcg di EE avrebbero un rischio analogo a quello dei COC di 2^a generazione (60). Quindi il rischio relativo (RR) di TVP nelle utilizzatrici di COC è aumentato in modo statisticamente significativo ed è correlato alla dose di estrogeno ed al tipo di progestinico (59).

- il rischio assoluto di tromboembolia venosa in donne che assumono contraccettivi orali (anche quelli contenenti progestinici di terza generazione) rimane comunque molto basso e considerevolmente inferiore a quello associato alla gravidanza (circa 60 casi di malattia tromboembolica venosa su 100.000 gravidanze (54, 55, 56, 57);

- è opportuno considerare anche che gli eventi fatali da embolia polmonare successivi a TVP si manifestano nell'1-3% dei casi (49, 58);

Inoltre il rischio assoluto di tromboembolismo venoso attribuibile ad uso degli anticoncezionali orali aumenta con l'aumento dell'età, con l'obesità, con l'immobilizzazione prolungata e con altri fattori di rischio cardiovascolare, oltre che in presenza di certe forme del trombofilia (48).

La storia personale e familiare sono l'elemento più importante per individuare le donne a maggior rischio di TVP (Trombosi Venosa Profonda) (48).

- **COC e malattie del metabolismo**

Non ci sono abbastanza informazioni che dimostrino che gli anticoncezionali ormonali non influenzano i livelli di glucosio, il metabolismo dei grassi e le complicanze vascolari in donne con diabete (grado B). Una recente revisione sistematica della Cochrane Library rileva che non ci sono sufficienti evidenze per valutare se i COC differiscono dagli anticoncezionali non-ormonali nell'influenzare il controllo del diabete, del metabolismo dei lipidi e le conseguenti complicanze micro e macrovascolare del diabete mellito (62).

VALUTAZIONI ED ESAMI PRIMA DELLA PRESCRIZIONE

La prescrizione di un preparato estroprogestinico richiede una valutazione dello stato di salute della donna ed un attento inquadramento clinico-anamnestico (2, 3, 7, 63, 5, 64, 1).

Le condizioni individuali ed i fattori di rischio o le patologie familiari o personali da ricercare attraverso l'anamnesi sono quelli elencati in modo esaustivo nelle tavole sinottiche in appendice.

Le raccomandazioni sulla valutazione clinica e gli esami preliminari alla prescrizione di COC sono sintetizzate nella tabella 3 che segue.

Anamnesi (grado A)

L'anamnesi familiare (2, 3, 7, 63, 5, 64, 1) valuta la presenza, nei collaterali, di malattie cardiovascolari (specie se insorte precocemente), malattie metaboliche e neoplasie mammarie.

Tabella 3 - ESAMI O TEST DI ROUTINE PRIMA DELLA PRESCRIZIONE
tratta da Faculty of Family Plannig e Reproductive Health Care 2000, modificata (6)

Esame	Forza della raccomandazione
Anamnesi familiare e personale	A
Misurazione della Pressione Arteriosa	A
Esami ematochimici	C
Visita senologica	C
Visita ginecologica	C
Pap Test	C
Esami di laboratorio per MST	C

A = essenziale e mandatorio in tutte le circostanze

B = contribuisce in modo sostanziale ad un uso sicuro ed efficace

C = non contribuisce in modo sostanziale ad un uso sicuro ed efficace

L'anamnesi personale (2, 3, 7, 63, 5, 64, 1) è finalizzata a raccogliere informazioni al fine di evidenziare eventuali controindicazioni o situazioni che richiedono una più attenta valutazione, quali:

- età
- fumo di sigarette e quantità
- obesità
- ipertensione
- malattie metaboliche o fattori di rischio multipli per patologia arteriosa cardiovascolare
- una storia di patologia cardiovascolare (trombosi venosa profonda o embolia polmonare, malattie genetiche legate ai fattori della coagulazione, infarto o ictus, valvulopatie)
- cefalea
- colelitiasi o gravi malattie epatiche
- particolari condizioni, quali post-partum, allattamento, stasi da prolungata immobilità, ecc

E' importante inoltre raccogliere l'anamnesi mestruale riguardante la quantità, la durata del flusso e la sua periodicità.

Misurazione della pressione arteriosa (grado A)

La misurazione della pressione arteriosa (PA), unitamente alla raccolta dell'anamnesi, riveste un ruolo importante e rappresenta un indispensabile approccio alla selezione delle pazienti (2, 3, 7, 63, 5, 64, 1).

Esami ematochimici (grado C)

Le raccomandazioni **OMS** (2) e le principali linee guida internazionali non considerano gli esami ematologici un requisito preliminare per l'inizio della contraccezione ormonale.

Le linee guida dell'**IPPF** (International Planned Parenthood Federation) (3) affermano che **l'esecuzione di eventuali esami andrebbe decisa solo sulla base dell'anamnesi e dell'esame clinico.**

L'attenta rilevazione, nella storia clinica personale e familiare, di episodi di trombosi venosa profonda idiopatica permette di identificare le donne a rischio, che è necessario indirizzare ad un metodo contraccettivo alternativo.

La guida dell'Agenzia sanitaria pubblica francese **ANAES** (Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé) (63, 5) afferma che **nella donna senza antecedenti personali o familiari di malattie metaboliche o tromboemboliche, che non fuma e in cui l'esame clinico è normale "la realizzazione del bilancio ematico non deve ritardare la prescrizione di estroprogestinici"**. La prima valutazione ematochimica viene raccomandata entro 3-6 mesi dall'inizio della contraccezione estroprogestinica, con determinazione del colesterolo totale, dei trigliceridi e della glicemia ed è raccomandata la ripetizione del bilancio biologico ogni 5 anni.

In caso di antecedenti familiari di iperlipemia l'ANAES ritiene imperativo richiedere un bilancio biologico prima della contraccezione estroprogestinica e dopo 3-6 mesi. In caso di precedenti familiari documentati di trombosi venosa profonda o anomalie dell'emostasi, prima che la scelta cada su un contraccettivo estroprogestinico, è opportuno uno studio dell'emostasi per la ricerca di anomalie che possano favorire la trombosi venosa, orientando la donna ad una consulenza specialistica (63, 5).

La guida del **FFPRHC** (Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care), anche nell'ultima edizione 2006 (7), in linea con le raccomandazioni dell'OMS, afferma che **test laboratoristici di routine non sono raccomandati e non contribuiscono in modo sostanziale ad aumentare la sicurezza dell'uso dei COC**.

Anche per l'FFPRHC *"uno screening per la trombofilia non è raccomandato di routine prima della prescrizione di COC (grado C)"*, dato che *"per donne con una storia familiare di trombosi venosa profonda uno screening negativo per trombofilia non esclude necessariamente una mutazione trombogenica (grado C)"*. In ogni caso *"l'interpretazione di uno screening per trombofilia deve essere effettuata in consultazione con un ematologo o altro esperto ed in combinazione con una dettagliata storia familiare (GP)"*. Perciò, quando non siano presenti altre indicazioni cliniche, uno screening generalizzato per identificare il rischio genetico di trombosi venosa profonda, potrebbe negare la contraccezione ormonale a molte donne, prevenendo un numero estremamente piccolo di decessi secondari a embolia polmonare. L'attenta rilevazione, nella storia clinica personale e familiare, di episodi di trombosi venosa profonda, permette di identificare le donne a rischio, che possono beneficiare di un contraccettivo privo di estrogeni.

In assenza di prove di efficacia sulla frequenza dei controlli nelle utilizzatrici di contraccettivi estroprogestinici, la guida FFPRHC (64), raccomanda un primo controllo dopo tre cicli d'uso, per valutare tollerabilità e pressione arteriosa; in seguito è di riconsiderare la storia clinica e la pressione arteriosa ogni sei mesi.

Anche la *Canadian consensus conference on contraception* della **SCOG** (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) (65, 8) concorda sul **non prevedere esami di laboratorio di routine nella valutazione preliminare alla prescrizione di estroprogestinici**. La valutazione del profilo lipidico e del metabolismo glucidico sono raccomandati secondo le indicazioni della *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* (cioè in base alla valutazione della familiarità e del rischio individuale della donna). Neanche lo screening di routine per la trombofilia è raccomandato, in quanto, per gli alti costi e la relativa imprecisione, risulta poco funzionale per la contraccezione. Infatti, per quanto riguarda le donne senza antecedenti familiari, uno screening per la ricerca di mutazioni del fattore V di Leiden impedirebbe la contraccezione al 5% di donne, al fine di prevenire solo un modestissimo numero di embolie polmonari fatali, considerando anche che il rischio di trombosi associato alla gravidanza risulta più elevato di quello associato all'impiego di CO. Solo in caso di anamnesi familiare positiva per accidenti cardiovascolari (presenza di almeno un parente, genitore o fratello, di età < 45 anni con patologia tromboembolica venosa o età ≥ 35 anni con patologia arteriosa) è utile, prima

della prescrizione, la ricerca di anomalie che possano favorire la trombosi venosa.

Visita ginecologica e palpazione mammaria (grado C)

Per quanto riguarda l'esame pelvico e senologico, le linee guida sopra citate e le evidenze degli ultimi anni (66, 67, 68, 69) affermano che questi esami non sono più considerati un requisito preliminare alla prescrizione della contraccezione ormonale, ma una valutazione da eseguire, insieme al Pap test ed a eventuali esami laboratorio per la ricerca di Malattie Sessualmente Trasmissibili, come screening periodico indipendente.

Tuttavia, nelle donne con età superiore a 30 anni con familiarità per cancro mammario è consigliabile, prima della somministrazione di contraccettivi ormonali, eseguire un esame senologico (grado GP).

FORMULAZIONI

Le formulazioni estroprogestiniche attualmente disponibili sono il risultato della ricerca farmacologica, che ha come obiettivo il miglioramento dell'efficacia contraccettiva, la riduzione dei dosaggi degli estrogeni e dei progestinici, la sintesi di nuove molecole progestiniche più simili al progesterone naturale ed a minore impatto metabolico, la riduzione degli effetti collaterali, il buon controllo del ciclo e la disponibilità di sistemi contraccettivi oltre che per via orale, anche per via vaginale, transdermica e intrauterina.

Contraccettivi ormonali orali

I contraccettivi ormonali combinati (COC) per via orale sono costituiti dall'associazione di etinilestradiolo (EE) ed un progestinico (Gestodene, Desogestrel, Levonorgestrel, Ciproterone acetato, Noretisterone, Norgestrel, Drospirenone, Clormadinone).

La via di somministrazione orale prevede l'assunzione quotidiana, ad orario stabilito, di una compressa contenuta in confezioni da 21/22 compresse, seguita da 7/6 giorni di sospensione, o di 28 compresse (24 con il principio attivo e 4 con il placebo), senza sospensione mensile.

Le pillole si differenziano nel dosaggio dell'EE (da 15 a 50 mcg), nel tipo di progestinico usato e nel tipo di combinazione tra i due ormoni: in alcune il dosaggio dei due ormoni è fisso per tutti i giorni dell'assunzione (pillole "monofasiche"), mentre in altre il dosaggio varia per due o tre volte (rispettivamente pillole "bifasiche" e "trifasiche").

Si parla di pillole a basso dosaggio per quantitativi di estrogeni uguali o inferiori a 35 mcg. La riduzione del dosaggio può comportare un incremento dei sanguinamenti intermestruali, in particolare nei primi mesi di trattamento, ma non incide sull'efficacia contraccettiva e non sembra ridurre gli effetti preventivi a lungo termine (70). Il vantaggio consiste nella minor incidenza di effetti collaterali, quali tensione mammaria e ritenzione idrica.

Il dosaggio del progestinico varia a seconda del tipo impiegato, perché non tutti i preparati hanno la stessa attività biologica. I progestinici impiegati nelle formulazioni orali disponibili in Italia sono quelli di 2^a (Levonorgestrel) e di 3^a generazione (Desogestrel, Gestodene), oltre a quelli contenenti il drospirenone ed il clormadinone.

Un ulteriore progestinico utilizzato in recenti formulazioni di COC è il drospirenone che, alla dose di 2/3 mg, è presente in un contraccettivo orale monofasico combinato (71) in associazione a 30mcg o a 20mcg di etinilestradiolo (EE). Il drospirenone è un progestinico, derivato dallo spironolattone, che possiede attività antiandrogena e anti-mineralcorticoide, simile al progesterone endogeno. Come il

progesterone, la molecola è un antagonista dell'aldosterone e possiede un effetto natriuretico che si oppone a quello sodio-ritentivo dell'etinilestradiolo. Il presupposto teorico è che il drospirenone possa contribuire a prevenire la ritenzione idrica e perciò l'incremento ponderale e l'aumento della pressione arteriosa. I contraccettivi ormonali contenenti drospirenone, per le caratteristiche della molecola, non possono essere classificati né come appartenenti alla seconda né alla terza generazione.

Sistemi contraccettivi transdermici (cerotti)

Il cerotto contraccettivo è costituito da un sistema transdermico a matrice, di forma quadrangolare, di 4.6 cm di lato, che rilascia giornalmente 150 mcg di norelgestromina e 20 mcg di EE.

Lo schema posologico prevede l'applicazione di tre cerotti al mese, uno a settimana, per 3 settimane consecutive ed una pausa alla quarta settimana, durante la quale è prevista l'emorragia da sospensione.

I dati disponibili in letteratura, (72, 73, 74) hanno evidenziato un tasso totale di gravidanze pari a 0,88 ogni 100 donne-anno (95% IC 0,44-1,33) ed un tasso di fallimento del metodo contraccettivo pari a 0,7 ogni 100 donne-anno (95% IC 0,31-1,10).

Rispetto alla via orale, la via transdermica evita il metabolismo di primo passaggio epatico e non obbliga all'assunzione quotidiana, quindi i vantaggi sono legati all'assenza di problemi di assorbimento legati a vomito o diarrea, all'applicazione settimanale del cerotto ed al basso dosaggio.

Gli effetti indesiderati sono simili a quelli dei contraccettivi orali combinati, anche se sarebbero più frequenti la tensione mammaria (18.7% vs.5.8%, $p < 0,001$) e la dismenorrea (13.3% vs.9.6%, $p = 0,04$) (72). Nella maggior parte dei casi, i sintomi mammari si verificano durante i primi due cicli. Non è noto se il rischio di tromboembolismo, associato all'uso del dispositivo transdermico, sia diverso rispetto a quello dei contraccettivi orali combinati.

La comparsa di reazioni al sito di applicazione, presente nel 20% circa delle donne, è la causa più frequente di abbandono (2,6%) del metodo (72). Inoltre è stato rilevato un distacco completo del cerotto in circa il 2% dei casi ed uno parziale nel 3% (75). In donne con peso uguale o superiore a 90 kg l'efficacia contraccettiva è ridotta.

Le controindicazioni sono analoghe a quelle dei contraccettivi orali.

Anello vaginale

L'anello vaginale è costituito da un dispositivo circolare in materiale anallergico (etilene-vinil-acetato), trasparente e flessibile, del diametro di 5.4 cm e 4 mm di spessore, che rilascia giornalmente, in modo controllato e costante, 15 mcg di EE e 120 mcg di etonogestrel, metabolita attivo del desogestrel. Si applica una volta al mese, per 3 settimane consecutive, seguite da un intervallo libero di una settimana (76).

Qualora il dispositivo provochi fastidio durante il rapporto sessuale, può essere rimosso per un periodo non superiore alle 3 ore, rimanendo inalterata la sua efficacia contraccettiva. Nell'eventualità in cui l'anello dovesse essere espulso o rimosso per più di 3 ore, occorre adottare un metodo contraccettivo alternativo.

L'efficacia contraccettiva è pari a quella dei contraccettivi orali (indice di Pearl 0.4-0.65) (77). I vantaggi dell'anello comprendono il corretto assorbimento degli ormoni anche in presenza di vomito o diarrea, l'applicazione unica, la possibilità costante di verificarne la presenza in vagina.

L'incidenza degli effetti collaterali è bassa; occasionalmente si possono riscontrare vaginiti (5% dei casi)

e leucorrea (5.3%), più raramente sensazione di corpo estraneo, problemi durante il coito ed espulsione del dispositivo, riferiti complessivamente dal 3.8% delle utilizzatrici (78). L'impatto metabolico risulta modesto per il basso dosaggio ormonale e per il fatto che la via di somministrazione vaginale evita il primo passaggio epatico. Bassa è anche l'incidenza di effetti collaterali sistemici estrogeno-correlati (nausea, cefalea, aumento di peso), lievemente inferiore a quella osservata con i contraccettivi orali a basso dosaggio (78).

Le controindicazioni sono le stesse delle formulazioni per via orale. L'uso dell'anello, inoltre, può risultare difficile in presenza di prolasso della cervice uterina, cistocele e/o rettocele e/o stitichezza grave o cronica, condizioni che potrebbero rendere difficoltoso il corretto inserimento del dispositivo o favorire la perdita dello stesso.

MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DI ASSUNZIONE O APPLICAZIONE

Prescrizione

Tutti i sistemi anticoncezionali ormonali, per uso orale, transdermico ed a rilascio vaginale, sono soggetti alla prescrizione medica.

Solo poche "pillole" sono prescrivibili a carico del SSN (fascia A), mentre le più diffuse sono a totale carico dell'assistita (fascia C). Appartengono a quest'ultima classe anche i sistemi transdermici ed a rilascio vaginale.

Per i farmaci di fascia A sono previste le norme di spedizione in regime di Servizio Sanitario Nazionale; non vi sono note AIFA. La ricetta, non ripetibile, è utilizzabile una sola volta e va ritirata dal farmacista; ha un tempo di validità di trenta giorni dalla data di compilazione del medico.

In caso di ricetta ripetibile (fascia C), il 6 luglio 2006, è entrato in vigore il Decreto Legislativo 24/04/2006 n.219 "Codice comunitario sui medicinali per uso umano". L'articolo 88 di tale Decreto ha modificato il periodo di validità della ricetta ripetibile. Tale disposizione stabilisce che la "ripetibilità della vendita è consentita, salvo diversa indicazione del medico, per un periodo non superiore a sei mesi e comunque per non più di dieci volte".

Assunzione/applicazione

• Preparati orali

Nel primo ciclo di trattamento, la prima compressa della confezione va assunta il primo giorno della mestruazione, prelevando la pillola contrassegnata con il giorno corrispondente della settimana. E' importante che l'assunzione avvenga sempre alla stessa ora. L'azione contraccettiva, iniziata con l'assunzione della prima compressa, permane anche nei 7 giorni di intervallo, a condizione che tutte le compresse siano state assunte correttamente.

E' possibile iniziare anche tra il secondo e quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo di trattamento, si raccomanda di adottare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse. Se durante il ciclo precedente era stato impiegato un altro contraccettivo ormonale combinato (COC), l'assunzione può iniziare il giorno successivo all'ultima compressa attiva del preparato precedente (cioè senza assumere le compresse non attive o effettuare i giorni di pausa). Si prosegue nei giorni successivi, assumendo una compressa al giorno per 21/22/28 giorni, a seconda del preparato prescritto.

Nelle formulazioni che prevedono la sosta periodica, di solito dopo 2 o 3 giorni dall'assunzione dell'ultima compressa, si verifica un'emorragia simile ad una mestruazione ("emorragia da

sospensione”). Nei cicli successivi, dopo i 7 giorni d’intervallo, si inizia una nuova confezione, anche nel caso in cui il flusso mestruale non sia ancora cessato. Il giorno in cui si assume la prima pillola della nuova confezione sarà lo stesso del ciclo precedente.

Nei preparati contenenti 28 confetti, la perdita similmentruale si verifica, di norma, durante l’assunzione del placebo.

L’effetto contraccettivo della pillola non è garantito se entro 3-4 ore dall’assunzione si verifica vomito e/o diarrea, che possono impedire il corretto assorbimento del farmaco. In questi casi è consigliabile assumere un’altra compressa da una nuova confezione. Se il disturbo è intenso e persistente è necessario associare un metodo contraccettivo supplementare. Se il vomito o la diarrea si verificano durante l’assunzione delle ultime sette pillole, l’intervallo di sospensione dovrebbe essere saltato; in caso di impiego delle formulazioni contenenti 28 compresse, bisognerebbe eliminare le pillole inattive.

- **Sistemi contraccettivi transdermici (cerotti)**

Lo schema di somministrazione prevede l’applicazione di 3 cerotti consecutivi (uno alla settimana) e sette giorni di sospensione. Nel primo ciclo di trattamento il primo cerotto va applicato il primo giorno della mestruazione. Se si comincia dopo il primo giorno, per i successivi 7 giorni occorre usare altri metodi contraccettivi. Durante la quarta settimana, quando non si utilizza il cerotto, apparirà un’emorragia da sospensione del tutto simile ad una mestruazione. Ogni cerotto, al termine della settimana, deve essere staccato e immediatamente sostituito con uno nuovo.

Il cerotto va applicato preferibilmente sulle natiche, l’addome, il braccio, la spalla e la parte superiore del tronco, su pelle pulita, asciutta e priva di peli. Non deve essere applicato sul seno o su pelle arrossata, con tagli o escoriazioni. E’ opportuno non utilizzare creme, oli e cosmetici nelle zone circostanti. Al momento della sostituzione il nuovo cerotto va applicato su un’area diversa dalla precedente per evitare irritazioni. Non si devono utilizzare adesivi supplementari o bendaggi per tenere il cerotto in posizione.

- **Anello vaginale**

L’anello vaginale va inserito in vagina tra il primo ed il quinto giorno del ciclo. Nei primi 7 giorni del primo ciclo di utilizzo, si raccomanda l’uso di un ulteriore metodo contraccettivo. La donna va rassicurata sulla facilità di inserimento (simile all’uso di tamponi vaginali) e sul fatto che la posizione in vagina non influenza l’effetto contraccettivo. Una volta che è stato inserito, va lasciato in situ ininterrottamente per 3 settimane.

Nel caso in cui venga accidentalmente espulso, può essere reinserto immediatamente. Deve essere rimosso dopo 3 settimane d’uso, lo stesso giorno della settimana in cui era stato inserito. In caso di dimenticanza o di desiderio di modificare il giorno del ciclo, è bene sapere che l’anello garantisce il suo effetto contraccettivo per un’altra settimana. Comunque dopo un intervallo libero di una settimana, deve essere applicato un nuovo dispositivo.

L’emorragia da sospensione di solito inizia 2-3 giorni dopo la rimozione e potrebbe non essere completamente terminata nel momento in cui deve essere inserito il nuovo anello.

Se durante il ciclo precedente era stato impiegato un COC per via orale, l’anello va inserito, al più tardi, il giorno seguente il consueto intervallo libero da pillola o l’ultima compressa di placebo nelle formulazioni contenenti 28 compresse.

Durata dell’assunzione ed eventuali sospensioni

I COC possono essere impiegati continuativamente, salvo che la donna decida volontariamente di

sospenderne l'assunzione e nel caso di eventi avversi o effetti collaterali.

Nessun dato della letteratura suggerisce che la sospensione periodica offra vantaggi dal punto di vista medico o particolari benefici alla donna. Alcuni studi (79,80) hanno dimostrato piuttosto che, una volta interrotta la pillola, le donne che non utilizzano alcun metodo o metodi meno efficaci hanno un maggiore rischio di gravidanze indesiderate, probabilmente per la difficoltà a trovare un nuovo equilibrio nella coppia.

Inoltre, alcuni degli effetti collaterali, come nausea, tensione mammaria e spotting, sono generalmente più evidenti nei primi mesi di assunzione. Effettuare interruzione periodiche di 3-4 mesi, seguite da nuova assunzione, può aumentare la frequenza di tali sintomi e ridurre la compliance.

I COC devono essere immediatamente interrotti (in attesa di indagini ed eventuali trattamenti) nei seguenti casi:

- dolore toracico improvviso e grave;
- dispnea improvvisa (o tosse con emottisi);
- dolore grave al polpaccio;
- dolore gastrico grave;
- sintomi neurologici gravi (cefalea prolungata, specialmente se insorta per la prima volta o ingravescente; calo visivo improvviso parziale o totale; disturbi uditivi o percettivi improvvisi; disfagia; lipotimia grave o collasso; crisi epilettica inspiegata di nuova insorgenza; astenia; disturbi motori; ipoestesia marcata improvvisa)
- epatite, ittero, epatomegalia;
- pressione arteriosa superiore a 160 mmHg (sistolica) e 100 mmHg (diastolica).

I contraccettivi ormonali contenenti estrogeni dovrebbero essere sospesi preferibilmente quattro settimane prima di ogni intervento elettivo di chirurgia maggiore o di ogni intervento chirurgico che comporti una lunga immobilizzazione; in seguito dovrebbero essere riassunti alla comparsa del primo ciclo mestruale, almeno due settimane dopo la mobilizzazione completa. Quando la sospensione non è possibile, è indicata una profilassi antitrombotica.

Queste raccomandazioni non riguardano interventi di chirurgia minore con anestesia di breve durata, né donne che assumano contraccettivi ormonali privi di estrogeni.

Comportamento in caso di assunzione o applicazione non corretta

La sicurezza contraccettiva può diminuire in caso di assunzione non corretta del prodotto.

I comportamenti da adottare in questi casi sono quelli già riportati nella prima parte della Linea Guida alle pagine 16 e 17.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Alcuni farmaci (tabella 1) possono ridurre i livelli plasmatici di etinilestradiolo attraverso meccanismi (81, 82, 83, 84) quali:

- induzione di enzimi con aumento dell'inattivazione metabolica di etinilestradiolo
- interferenza (da parte degli antibiotici orali) con il ricircolo enteroepatico, attraverso la diminuzione della flora batterica intestinale, che idrolizza i coniugati estrogenici (solfati e glicuronati).

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere ridotta anche da preparazioni fitoterapiche a base di *Hypericum perforatum*, per induzione di enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci (citocromo

P450) e conseguente diminuzione dei livelli plasmatici di estroprogestinici.

Gli estroprogestinici possono interferire con il metabolismo di altri medicinali, aumentandone o diminuendone l'efficacia.

I CO orali possono ridurre i livelli sierici dei folati; questo potrebbe avere rilevanza clinica nel caso di insorgenza di una gravidanza poco dopo l'interruzione della pillola contraccettiva, per cui è particolarmente importante nel caso di desiderio di gravidanza, insistere sull'importanza dell'uso di acido folico da iniziare anche durante l'ultimo mese di assunzione della CO

Tabella 1 - FARMACI LA CUI ATTIVITÀ PUÒ ESSERE MODIFICATA DALL'USO CONCOMITANTE DI COC

Classe farmacologia	Farmaco
Antifungini	Griseofulvina
Antitubercolari	Rifampicina
Antibiotici	Tetraciclina, ampicillina e altre penicilline
Anticonvulsivanti	Fenitoina, etotoina, mefenitoina
Sedativi	Fenobarbital, primidone, carbamazepina, etosuccimide
Classe farmacologia	Farmaco
Analgesici	Acetaminofene, aspirina, meperidina
Anticoagulanti	Dicumarolo, warfarin
Antidepressivi	Imipramina, altri triciclici
Tranquillanti	Diazepam, altre benzodiazepine
Antinfiammatori	Corticosteroidi
Broncodilatatori	Aminofillina, teofillina
Antiipertensivi	Ciclopentiazide, guanetidina, metoprololo
Antibiotici	Troleandomicina
Antivirali	Ritonavir

CONTRACCETTIVI ORMONALI COMBINATI IN COMMERCIO IN ITALIA			
Nome commerciale	Principio attivo	Confezione	Classe SSN
Contraccettivi orali			
ARIANNA	EE 15 mcg - Gestodene 60 mcg	1 blister 28 cpr	C
BELARA	EE 30 mcg - Clormadinone 2 mg	1 blister 21 cpr	C
DIANE	EE 35 mcg - Ciproterone acetato 0,125 mg	1 blister 21 cpr	A
DUEVA	EE 40 mcg cpr azz.; 30 mcg cpr bianca Desogestrel 25 mcg cpr azz.; 125 mcg cpr bianca	1 blister 22 cpr 3 blister 22 cpr	C
ESTINETTE	EE 20 mcg - Gestodene 75 mcg	1 blister 21 cpr	C
FEDRA	EE 20 mcg - Gestodene 75 mcg	1 blister 21 cpr	C
GINODEN	EE 30 mcg - Gestodene 75 mcg	1 blister 21 cpr	A
GRACIAL	EE cpr azz.40mcg; cpr bianca 30 mcg Desogestrel cpr azz.25 mcg; cpr bianca 125 mcg	1 blister 22 cpr 3 blister 22 cpr	C
HARMONET	EE 20 mcg - Gestodene 75 mcg	1 blister 21 cpr	C
LUCILLE	EE cpr gialla 35 mcg; cpr rossa 30 mcg; cpr bianca 30 mcg Desogestrel cpr gialla 50 mcg; cpr rossa 100 mcg; cpr bianca 150 mcg	1 blister 21 cpr 3 blister 21 cpr 6 blister 21 cpr	C
MERCILON	EE 20mcg - Desogestrel 150 mcg	1 blister 21 cpr 3 blister 21 cpr	C
MINESSE	EE 15 mcg - Gestodene 60 mcg	1 blister 28 cpr	C
MILVANE	EE cpr beige 30 mcg; cpr marrone 40 mcg; cpr bianca 40 mcg Gestodene cpr beige 50 mcg; cpr marrone 70 mcg; cpr bianca 100 mcg	1 blister 21 cpr	A
MINULET	EE 30 mcg - Gestodene 75 mcg	1 blister 21 cpr	A
PLANUM	EE 30mcg - Desogestrel 150 mcg	1 blister 21 cpr	A
PRACTIL	EE 30mcg - Desogestrel 150 mcg	1 blister 21 cpr	A
SECURGIN	EE 20mcg - Desogestrel 150 mcg	1 blister 21 cpr 3 blister 21 cpr.	C
TRIMINULET	EE cpr beige 30 mcg; cpr marrone 40 mcg; cpr bianca 40 mcg Gestodene cpr beige 50 mcg; cpr marrone 70 mcg; cpr bianca 100 mcg	1 blister 21 cpr	A
YASMIN	EE 30 mcg - Drospirenone 3 mg	1 blister 21 cpr.	C
YASMINELLE	EE 20 mcg - Drospirenone 3 mg	1 blister 21 cpr.	C
Anelli vaginali			
NUVARING	EE 0,015mg - Etonogestrel 0,120mg	1 sistema a rilascio vaginale	C
Sistemi transdermici			
EVRA	EE 600mcg - Norelgestromina 6 mg	3 cerotti transdermici	C

CONTRACCETTIVI CON SOLI PROGESTINICI (CSP)

I metodi contraccettivi contenenti soli progestinici comprendono: formulazioni orali, detti anche “minipillola”; IUD medicati; preparati iniettabili (presenti sul mercato nazionale, non registrati come contraccettivi, ma solo per il trattamento del carcinoma endometriale e mammario) ed impianti sottocutanei (non disponibili in Italia).

I criteri OMS per valutare l’eligibilità al metodo contraccettivo sono sintetizzati nelle tavole sinottiche in appendice.

(Nel CD allegato alla LG sono riportate inoltre, in dettaglio, note ed integrazioni che il gruppo redazionale ha ritenuto utili per la pratica clinica, tratte dal citato documento dell’OMS e da altre fonti accreditate).

MECCANISMO D’AZIONE

- interferenza con l’ovulazione
- soppressione del picco gonadotropinico
- alterazioni del muco cervicale (diminuzione della quantità ed aumento della viscosità)
- alterazioni della recettività endometriale (atrofia endometriale)
- alterazione della funzione delle ciglia vibratili tubariche (con conseguente ostacolo al trasporto dell’ovocita)

EFFICACIA

I contraccettivi orali con il solo progestinico assunti regolarmente hanno un indice di Pearl compreso tra 0,4 e 4.

L’assunzione attenta e costante è fondamentale, in quanto il picco ematico del progestinico si ha circa due ore dopo l’assunzione del preparato; successivamente si verifica una rapida distribuzione ed eliminazione che riportano i livelli ai valori basali in circa 24 ore.

Pertanto, il preparato deve essere assunto **senza sospensione** alla stessa ora tutti i giorni. In caso di **ritardata assunzione anche solo di 3 ore** dopo l’orario prestabilito e/o di dimenticanza della pillola, è opportuno **impiegare metodi contraccettivi alternativi per almeno 48 ore**.

INDICAZIONI E VANTAGGI

I contraccettivi progestinici vengono in genere impiegati durante l’allattamento o in presenza di controindicazioni alla componente estrogenica dei contraccettivi combinati (85).

La quantità e la composizione del latte non risultano modificate (86). L’inizio dell’assunzione dovrebbe avvenire dopo 6 settimane dal parto nelle donne che allattano esclusivamente al seno e dopo 3 settimane in quelle che effettuano un’integrazione con latte artificiale o non allattano (87); un’introduzione precoce non avrebbe comunque effetti sull’allattamento e sul neonato (88).

I principali vantaggi dei CSP sono:

- assenza di effetti collaterali attribuiti alla componente estrogenica dei COC
- nessuna interferenza con l’allattamento
- rapido recupero della fertilità alla sospensione del trattamento
- vantaggi teorici in donne con pregressi episodi trombotici.

SVANTAGGI, EFFETTI COLLATERALI E RISCHI

Gli svantaggi sono:

- minore efficacia rispetto ai COC
- più elevata incidenza di irregolarità mestruali

Il più importante effetto collaterale è l'alterazione del ciclo mestruale (spotting, emorragie da rottura, amenorrea, oligomenorrea). Sebbene tale problematica tenda a ridursi nel tempo, è motivo di frequente abbandono del metodo da parte delle utilizzatrici. Altri effetti collaterali sono rappresentati da cefalea, tensione mammaria, nausea, vertigini, cloasma, diminuzione della libido, tendenza agli sbalzi dell'umore.

In caso di insorgenza di una gravidanza durante l'assunzione di contraccettivi progestinici, nel 6-10% dei casi può trattarsi di gravidanza ectopica (89), probabilmente a causa di alterazioni nel meccanismo di trasporto tubarico. Poiché il desogestrel sembra inibire più efficacemente l'ovulazione, questo rischio potrebbe essere ridotto rispetto ad altri contraccettivi a base di altri progestinici.

Quanto ai rischi, l'impatto dei contraccettivi progestinici sull'apparato cardiovascolare sembra essere neutrale (90), non essendoci un aumento significativo del rischio di ictus, tromboembolismo venoso o infarto miocardico acuto tra le utilizzatrici (91). Inoltre, gli effetti sul metabolismo lipidico e glucidico, sulla coagulazione e sulla pressione arteriosa appaiono trascurabili (92, 93). Pertanto l'impiego potrebbe essere valutato anche nelle donne con ipertensione lieve, emicrania vasomotoria e fumatrici oltre 35 anni (89).

CONTROINDICAZIONI

Secondo l'OMS ci sono poche condizioni nelle quali la prescrizione di contraccettivi a base di soli progestinici è controindicata (v. tavole sinottiche in appendice).

Infatti ricade nella categoria 4 dell'OMS per i CSP solo il carcinoma mammario in atto.

Ricadono nella categoria 3 (condizioni in cui i rischi potenziali o dimostrati conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono più consistenti dei vantaggi):

- allattamento al seno a < 6 settimane dal parto
- attuale Trombosi Venosa Profonda /Embolia Polmonare
- cardiopatia ischemica in atto o pregressa
- cirrosi grave (non compensata)
- tumori epatici benigni (adenomi) e maligni (epatomi)
- carcinoma mammario in remissione da più di 5 anni

FORMULAZIONI

Le "minipillole" sono state approvate dalla FDA nel 1973. Negli anni sono stati utilizzati preparati a base di noretindrone (350 µg/die), clormadinone (10 mg/die), levonorgestrel-LNG (30 µg/die) e nomegestrolo acetato (2.5 mg/die).

Attualmente l'unica pillola a base di solo progestinico disponibile sul mercato nazionale contiene 75 mcg di desogestrel-DSG (Cerazette®). Il DSG è un progestinico di terza generazione ad elevata selettività e bassa androgenicità; dopo somministrazione orale viene rapidamente assorbito e trasformato nel suo metabolita attivo, l'etonogestrel.

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE

I CSP sono soggetti alla prescrizione medica; il farmaco attualmente disponibile in Italia è a totale carico dell'assistita (fascia C).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'efficacia contraccettiva dei preparati a base di solo progestinico può essere ridotta dall'impiego concomitante di farmaci induttori degli enzimi epatici (antiepilettici come fenobarbitale, fenitoina, primidone, chemioterapici come griseofulvina, rifampicina, rifabutina).

I farmaci a base di levonorgestrel possono aumentare il rischio di tossicità da ciclosporina a causa della possibile inibizione del metabolismo della stessa.

CONTRACCETTIVI CON SOLI PROGESTINICI IN COMMERCIO IN ITALIA

Nome commerciale	Principio attivo	Confezione	Classe SSN
Cerazette®	desogestrel	28 compresse	C

CAPITOLO II: IUD (Intra Uterine Device – Dispositivo Intrauterino)

DEFINIZIONE

Il dispositivo intrauterino (IUD) è un metodo contraccettivo rappresentato da un sistema di supporto per veicolare vari metalli (rame, argento, oro) o medicato, in grado di dismettere sostanze ormonali direttamente in utero.

IUD MEDICATI AL RAME

Tra i dispositivi intrauterini (IUD) in grado di veicolare metalli, quelli medicati al rame sono attualmente i più usati.

I criteri OMS per valutare l'eligibilità al metodo contraccettivo sono sintetizzati nelle tavole sinottiche in appendice.

(Nel CD allegato alla LG sono riportate inoltre, in dettaglio, note ed integrazioni che il gruppo redazionale ha ritenuto utili per la pratica clinica, tratte dal citato documento dell'OMS e da altre fonti accreditate).

MECCANISMO D'AZIONE

I dispositivi intrauterini svolgono una azione contraccettiva, indipendentemente dal tipo inserito in utero, in quanto determinano, nell'endometrio, una reazione flogistica da corpo estraneo, rendendolo così inadatto all'impianto (94). In tal modo la presenza di vari tipi di leucociti pare possa inattivare gli spermatozoi e gli ovociti in transito, impedendo la fecondazione piuttosto che l'annidamento di un'eventuale blastocisti.

Nel caso dello IUD al rame si determina una competizione tra rame e zinco con conseguente blocco, a livello endometriale, dell'anidrasi carbonica, enzima necessario all'impianto della blastocisti. Inoltre, lo ione rame modificherebbe la composizione biochimica del muco cervicale, rendendolo ostile al passaggio degli spermatozoi.

Altre possibili azioni includono le alterazioni nel trasporto della blastocisti attraverso la tuba ed il suo possibile danneggiamento o distruzione prima che essa raggiunga la cavità uterina.

Il principale meccanismo d'azione dello IUD è l'interferenza con la fecondazione piuttosto che con l'impianto dell'embrione (98, 99).

Occorre ricordare come tali dispositivi possano determinare un incremento del flusso mestruale, che talvolta può essere anche considerevole, per una probabile azione fibrinolitica e per un'alterazione del bilancio locale tra tromboxano e prostaciclina.

EFFICACIA

L'indice di insuccesso dello IUD si aggira intorno all' 1-4% (95). Potendo essere espulso, talvolta senza che la donna se ne accorga, è importante eseguire controlli regolari.

INDICAZIONI E VANTAGGI

Lo IUD rappresenta il metodo contraccettivo di scelta nelle donne che hanno già partorito.

I principi vantaggi sono:

- lunga durata (3/5 anni fino a 10)
- basso costo
- follow up modesto
- assenza di effetti sistemici
- buona efficacia contraccettiva
- rapida ripresa della fertilità dopo rimozione
- impiego nella donna in allattamento, dopo i 40 anni di età, in premenopausa

CONTROINDICAZIONI

Secondo l'OMS ricadono nella categoria 4 (condizione in cui l'uso del metodo contraccettivo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute) le seguenti condizioni:

- gravidanza in atto
- sepsi puerperale
- recente aborto settico
- anomalie anatomiche congenite o acquisite della cavità uterina che comportino una sua deformazione tale da rendere impossibile l'inserimento dello IUD (uteri setti, fibromi uterini etc.)
- malattia trofoblastica maligna della gravidanza (alto rischio di perforazione dell'utero)
- carcinoma della cervice e dell'utero
- malattia infiammatoria pelvica (MIP) e/o Malattia Sessualmente Trasmessa (MST) in atto o negli ultimi tre mesi (lo IUD aggrava una MIP esistente ed aumenta notevolmente il rischio che tale patologia complichino una MST in atto)
- tubercolosi genito-urinaria accertata
- perdite ematiche genitali di natura non identificata

EFFETTI COLLATERALI E COMPLICANZE

L'inserimento del dispositivo può provocare una reazione vagale, che può andare dalla lipotimia alla sincope. Si tratta in genere, tuttavia, di episodi rari e di breve durata, che il più delle volte si risolvono spontaneamente.

Lo IUD può causare sanguinamenti irregolari e aumento della quantità del flusso mestruale soprattutto nei primi 3-6 mesi di utilizzo. Tali effetti tendono comunque a regredire con il passare del tempo e possono, se necessario, essere trattati con antinfiammatori non steroidei e acido tranexamico. In caso di inefficacia della terapia medica è necessario rimuovere il dispositivo.

Una temibile complicanza è la malattia infiammatoria pelvica (96). Il rischio di MIP è quasi esclusivamente limitato ai primi venti giorni post-inserzione ed è in funzione dell'età della donna, della sua parità, delle sue abitudini sessuali e di quelle del partner.

In alcuni casi si può verificare un'espulsione spontanea del dispositivo, più frequente nei primi tre mesi dall'inserzione. Raro il rischio di perforazione uterina al momento dell'applicazione.

Nei rari casi di fallimento del metodo, è opportuno escludere una gravidanza extrauterina (GEU) (97, 98) e spiegare alla donna l'aumentato rischio di aborto nel secondo trimestre (50%), di parto pretermine e di infezione se lo IUD è lasciato in sede, dopo che si è instaurata una gravidanza in utero. La rimozione del dispositivo riduce questi rischi, sebbene la procedura in sé implica un rischio di aborto che può arrivare al 25%.

MODALITÀ DI INSERIZIONE E FOLLOW UP

L'inserimento dello IUD (99, 100) deve essere preceduto da:

- una anamnesi generale e ginecologica;
- una visita ginecologica, che consenta di valutare le dimensioni e la posizione dell'utero e di escludere situazioni che ne controindichino l'impiego;
- un esame colpocitologico (PAP test);
- un esame colturale del secreto cervico-vaginale, se si sospeta la presenza di un'infezione cervico-vaginale (in particolare da *Chlamydia Trachomatis*). In tal caso l'inserimento del dispositivo potrebbe favorire la diffusione del processo patologico al tratto genitale superiore.

L'inserimento viene effettuato dal medico con un intervento ambulatoriale, preferibilmente negli ultimi giorni del flusso mestruale, a causa della relativa beanza del canale cervicale, che rende la procedura meno indaginoso oltre a ridurre il rischio di infezione. Inoltre, in tale fase del ciclo viene esclusa l'ipotesi di una gravidanza. E' possibile comunque inserirlo in qualsiasi momento del ciclo, dopo aver escluso la gravidanza.

Dopo un parto, lo IUD va introdotto a distanza di almeno 4-6 settimane, per evitare fenomeni di espulsione o di perforazione uterina, sebbene vi siano studi che mostrano che può essere possibile l'introduzione anche dopo due giorni dal parto (103).

Dopo un aborto spontaneo o volontario (IVG) del I° trimestre in assenza di infezioni, lo IUD può essere inserito subito dopo l'intervento proprio per evitare recidive. (100, 102)

Lo IUD presenta, alla sua estremità inferiore, un filo di nylon che viene tagliato a 2-3 cm dal canale cervicale, permettendo così di controllare la sua presenza durante la visita ed un facile reperimento al momento della rimozione. La corretta applicazione può essere confermata da un esame ecografico.

I controlli clinici vanno eseguiti dopo la prima mestruazione e poi ogni 6 mesi nel primo anno, successivamente ogni 12 mesi. La donna potrà comunque essere invitata a controllare da sola la presenza e la lunghezza dei fili in sede cervicale dopo ogni mestruazione e presentarsi in caso di problemi.

Lo IUD dovrà essere rimosso alla scadenza (in genere dopo 5 anni dall'applicazione) o, in anticipo, in caso di sopraggiunte controindicazioni, effetti collaterali (metrorragie, flogosi pelviche, dolori pelvici persistenti) o su richiesta della donna.

IUD AL LEVONORGESTREL

Lo IUD contenente levorgestrel è un sistema intrauterino (LNG-IUD), ad effetto contraccettivo e terapeutico, che rilascia nella cavità uterina il principio attivo in maniera costante alla dose di 20 mcg/die per cinque anni.

Il dispositivo è costituito da una struttura plastica a forma di T, della lunghezza di 32 mm, che supporta un cilindro di polidimetilsilossano che contiene 52 mg di LNG.

Le concentrazioni endometriali di LNG sono pari a 470-1500 mcg/g di tessuto; attraverso i capillari dello strato basale dell'endometrio passa in circolo in modesta quantità (100-200 pg/ml), con tendenza ad una riduzione, nel tempo, del 30-35% (104).

I criteri OMS per valutare l'eligibilità al metodo contraccettivo sono sintetizzati nelle tavole sinottiche a pag 52-57.

(Nel CD allegato alla LG sono riportate inoltre, in dettaglio, note ed integrazioni che il gruppo redazionale ha ritenuto utili per la pratica clinica, tratte dal citato documento dell'OMS e da altre fonti accreditate).

MECCANISMO D'AZIONE

Il LNG, liberato direttamente nella cavità uterina, sopprime la proliferazione endometriale (105). In conseguenza di ciò si evidenzia atrofia ghiandolare, trasformazione deciduale dello stroma ed assottigliamento della mucosa (106); la parete vascolare si ispessisce con soppressione delle arteriole spirali e trombosi dei capillari (107).

L'effetto contraccettivo è inoltre determinato dall'ispessimento del muco cervicale (108) che impedisce la risalita degli spermatozoi, dall'inibizione della loro motilità e funzionalità, dalla reazione infiammatoria da corpo estraneo che interferisce negativamente con i meccanismi di annidamento, dalla riduzione della finestra di fertilizzazione attraverso la sintesi continua di glicodelina-A, glicoproteina che inibisce il legame tra zona pellucida dell'ovocita e spermatozoo, normalmente inibita in fase ovulatoria (109).

EFFICACIA

L'efficacia contraccettiva del LNG-IUD è particolarmente elevata, con un indice di Pearl di 0.14 (110). La percentuale di gravidanze nel primo anno di trattamento è dello 0-0.2%.

INDICAZIONI E VANTAGGI

Come già detto sopra, lo IUD rappresenta il metodo contraccettivo di scelta nelle donne che hanno già partorito.

Il sistema intrauterino con levonorgestrel associa i vantaggi degli estroprogestinici orali (efficacia, riduzione del sanguinamento, della dismenorrea e dell'incidenza di malattia infiammatoria pelvica) e quelli dello IUD (non necessità di assunzione giornaliera, reversibilità, lunga durata, non impiego di estrogeni).

BENEFICI NON CONTRACCETTIVI

Il dispositivo intrauterino a dismissione di LNG presenta altri effetti positivi di tipo non-contraccettivo,

il più importante dei quali è la riduzione della perdita mestruale, sia in termini di quantità che di durata, con un netto risparmio di emoglobina e di ferritina (111). Ad un anno dall'applicazione è presente amenorrea nel 20% dei soggetti trattati (112). Il LNG-IUD, inducendo una riduzione media della perdita mestruale del 90%, ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto ai contraccettivi orali e all'acido tranexamico che determinano una diminuzione del flusso pari al 50%, agli antinfiammatori non steroidei (<25-35%), ai progestinici orali (<12%) e al danazolo (<60%) (113). I risultati del trattamento della menorragia con LNG-IUS sono sovrapponibili a quelli ottenuti con noretisterone acetato (114). L'efficacia del dispositivo nel trattamento della menorragia si è dimostrata di poco inferiore rispetto a tecniche chirurgiche quali l'ablazione endometriale, con riduzione della perdita ematica rispettivamente del 79% e dell'89% dopo un anno di trattamento, con il vantaggio della reversibilità e della conservazione della capacità riproduttiva (115).

Con il LNG-IUD si osserva, inoltre, una diminuzione del numero di isterectomie programmate per problemi di menorragie nel 64% dei soggetti trattati, rispetto al 14% dei controlli (116).

CONTROINDICAZIONI

Secondo quanto indicato dall'OMS rientrano nella categoria 4 (condizione in cui l'utilizzo del metodo contraccettivo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute), in analogia con il IUD-Cu, le seguenti condizioni:

- gravidanza
- infezione puerperale o subito dopo aborto settico
- sanguinamenti vaginali non spiegati
- fibromi uterini che deformino la cavità uterina
- cancro delle cervice uterina e carcinoma dell'endometrio
- carcinoma mammario in atto
- MIP in atto o MST in atto o negli ultimi 3 mesi.

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti indesiderati più frequenti sono rappresentati da spotting e/o perdite ematiche irregolari, più frequenti nei primi mesi dopo l'inserzione (117); più raramente, si possono manifestare conseguenze ormonodipendenti: cefalea (2.8%), mastodinia (0.8%), nausea (2.4%), acne (3.5%), aumento di peso (<1%), modificazioni del tono dell'umore (2.9%) (118).

Il LNG-IUD non interferisce negativamente sul metabolismo lipidico e glucidico (119), sui livelli circolanti di SHBG (120), sulla funzionalità epatica, sull'assetto emostatico e sulla pressione arteriosa.

MODALITÀ DI INSERIMENTO E FOLLOW UP

Le modalità di applicazione ed il follow up sono analoghe a quelle dello IUD non medicati.

IUD (DISPOSITIVI INTRAUTERINI) AL LEONORGESTREL IN COMMERCIO IN ITALIA

Nome commerciale	Principio attivo	Descrizione	Classe SSN
Mirena®	levonorgestrel (DC.IT) (FU)	20 mcg/24 ore I sistema a rilascio intrauterino	C

CAPITOLO III: CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA (CE)

DEFINIZIONE DI CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

La contraccezione d'emergenza (CE) rappresenta un intervento farmacologico e non farmacologico che, usato tempestivamente, ha lo scopo di prevenire una gravidanza indesiderata dopo un rapporto sessuale considerato a rischio. Vengono utilizzati come contraccettivi d'emergenza prevalentemente: il metodo Yuzpe, la somministrazione di levonorgestrel e l'applicazione dello IUD al levonorgestrel.

La CE può rappresentare un mezzo efficace per ridurre le gravidanze indesiderate e le interruzioni volontarie di gravidanza (IVG). È stato stimato negli USA che l'impiego della CE possa prevenire ogni anno circa due milioni di gravidanze indesiderate ed un milione di IVG (121).

Tuttavia, la CE deve rappresentare una misura occasionale e non sostituire un regolare metodo contraccettivo.

La richiesta di CE è di norma motivata da: rapporto sessuale in assenza di contraccezione nel 46-67% dei casi, fallimento del metodo barriera nel 25-43%, altre situazioni (fallimento del coito interrotto, violenza sessuale, dimenticanza della pillola, espulsione dello IUD) nel 7-14% dei casi. La maggior parte delle richiedenti CE sono donne di età inferiore a 25 anni, nubili e nullipare (122).

MECCANISMO D'AZIONE

La somministrazione di estroprogestinici secondo il **metodo Yuzpe** (124) determina principalmente la modificazione del picco di LH (con conseguente inibizione o ritardo dell'ovulazione) e l'alterazione della funzione del corpo luteo (azione luteolitica). Il metodo, più efficace se impiegato in fase pre-ovulatoria, non sarebbe in grado di inibire l'annidamento della blastocisti (128). Alcuni studi hanno dimostrato che la combinazione estroprogestinica secondo il metodo Yuzpe induce alterazioni sul metabolismo endometriale (129), attraverso la riduzione dei recettori per gli steroidi sessuali e dell'attività dell'isocitrato deidrogenasi, enzima progesterone sensibile. Tuttavia, altri dati mettono in evidenza modificazioni di tipo morfologico e non biochimico, con effetti negativi sulla funzione endometriale (asincronia maturativa) (130).

Non è noto il preciso meccanismo d'azione del **levonorgestrel** impiegato in contraccezione d'emergenza; è probabile che la somministrazione in fase ovulatoria determini il ritardo o l'inibizione del picco di LH (131) ed un'alterazione della fase luteale (132). Studi recenti evidenziano che l'azione prevalente del farmaco verrebbe esercitata sullo sviluppo follicolare in fase preovulatoria, mentre sarebbe modesto o nullo l'effetto nel periodo postovulatorio (133, 134).

A livello endometriale il levonorgestrel non determina modificazioni dei livelli di COX-1, COX-2, PR, integrine $\alpha 4$ e $\beta 3$ (135). Anche studi condotti su ratti (136) o scimmie (137) dimostrano l'effetto di inibizione dell'ovulazione, ma non gli effetti di diminuzione dell'impianto post-fertilizzazione. Le eventuali alterazioni dell'endometrio e della sua recettività dovranno comunque essere meglio indagate (138). Ad alte dosi, il levonorgestrel interferisce sulla migrazione degli spermatozoi e sulla loro motilità e capacità di penetrazione (139).

Non è efficace se il processo di impianto è già iniziato.

Lo **IUD al levonorgestrel**, in contraccezione postcoitale, agisce prevenendo la fecondazione e riducendo il numero e la motilità degli spermatozoi (122). Questo meccanismo sarebbe preminente rispetto all'interferenza con l'impianto della blastocisti.

EFFICACIA

L'efficacia della CE è mal valutabile per la difficoltà di trovare un metodo preciso di calcolo e per la difficile dimostrazione della reale fertilità della donna.

In alcuni studi l'efficacia della CE viene calcolata come percentuale di gravidanze per ciascuna donna trattata. Tuttavia, poiché non tutti i rapporti sono seguiti dall'insorgenza di una gravidanza, tale metodo di calcolo risulta scarsamente affidabile. In altri lavori, l'efficacia viene invece stimata come il rapporto tra il numero delle gravidanze osservate in donne trattate ed il numero delle gravidanze attese in assenza di trattamento (140).

E' stato stimato che la CE con metodo Yuzpe prevenga il 75% delle gravidanze, con un'efficacia massima entro le 24 ore dal rapporto a rischio; tale efficacia si riduce del 50% per ogni intervallo di 12 ore (141). Oltre le 72 ore la probabilità di concepire è sovrapponibile a quella della popolazione non trattata (142).

L'impiego del levonorgestrel entro 72 ore dal rapporto presenta una maggiore efficacia, riducendo complessivamente il rischio di gravidanza dell'88% (142). Anche in questo caso, la percentuale di efficacia è massima entro le prime 24 ore e si riduce del 50% per ogni intervallo di 12 ore (142).

In particolare, la percentuale di successo è pari al 95% se l'assunzione avviene entro 24 ore dal rapporto ritenuto a rischio, all'85% tra 25 e 48 ore ed al 58% tra 49 e 72 ore (141).

L'inserimento dello IUD, fino a 5 giorni dal rapporto, è in grado di evitare l'insorgenza del 99% delle gravidanze (143). Il vantaggio dello IUD è che il dispositivo, impiegato come contraccettivo postcoitale, può essere lasciato in situ come proseguimento della contraccezione.

INDICAZIONI, CONTROINDICAZIONI E CRITERI PER LA PRESCRIZIONE

I criteri OMS per valutare l'eligibilità al metodo contraccettivo sono sintetizzati nelle tavole sinottiche in appendice.

(Nel CD allegato alla LG sono riportate inoltre, in dettaglio, note ed integrazioni che il gruppo redazionale ha ritenuto utili per la pratica clinica, tratte dal citato documento dell'OMS e da altre fonti accreditate).

Le indicazioni alla CE sono:

- Rapporto sessuale non adeguatamente protetto
- Uso scorretto o inadeguato di un metodo contraccettivo
- Errore di calcolo del periodo fertile presunto
- Espulsione dello IUD
- Fallimento del coito interrotto
- Dimenticanza e/o scorretto impiego della contraccezione ormonale
- Violenza sessuale in assenza di protezione contraccettiva

I preparati estroprogestinici combinati (metodo Yuzpe) e quelli contenenti levonorgestrel sono considerati privi di restrizioni (Classe I OMS) (2, 22).

L'unica controindicazione alla CE è la gravidanza, in quanto la CE è priva di efficacia. Tuttavia, si ritiene che in caso di inefficacia del trattamento o di uso accidentale in gravidanza non siano da attendersi effetti dannosi sul feto (122).

Il levonorgestrel viene escreto nel latte materno; infatti circa lo 0.1% della dose può essere trasferita al lattante. Per ridurre la potenziale esposizione del bambino al farmaco, è consigliata l'assunzione del preparato immediatamente dopo una poppata e di evitare la successiva.

In caso di assunzione a seguito di dimenticanza e/o scorretto impiego della contraccezione ormonale,

il levonorgestrel non controindica la prosecuzione della stessa.

Poiché il tempo di utilizzo è molto breve, anche in caso di pregressa malattia cardiovascolare (tromboflebite, ischemia cardiaca, episodio acuto cerebrovascolare), di angina, emicrania e grave alterazione della funzionalità epatica, l'uso della CE (Classe 2 OMS) è considerato vantaggioso rispetto a rischi provati o teorici (24). Dopo l'adozione della CE si raccomanda l'impiego di un contraccettivo di barriera fino all'inizio del successivo ciclo mestruale.

In genere la mestruazione successiva all'assunzione della CE si verifica entro i termini previsti, anche se a volte possono registrarsi modesti anticipi o ritardi. Se il ritardo mestruale supera i 5 giorni o alla scadenza prevista si verifica un sanguinamento anomalo o si sospetta una gravidanza, questa dovrà essere esclusa. Se dopo trattamento con levonorgestrel si instaura una gravidanza, si dovrà prendere in considerazione l'eventualità di una localizzazione extrauterina. Tale possibilità è maggiore in caso di pregressa gravidanza ectopica, dopo chirurgia tubarica o in presenza di flogosi pelvica.

La CE non elimina la necessità delle opportune precauzioni per la protezione delle malattie a trasmissione sessuale.

E' raccomandabile proporre anche nella stessa seduta, dopo attenta anamnesi, l'adozione di una contraccezione orale successiva da controllare dopo 3 mesi o programmare una consulenza ginecologica successiva allo scopo di iniziare o mettere a punto un regolare metodo contraccettivo.

- Per lo IUD d'emergenza, l'OMS raccomanda l'adozione degli stessi criteri della normale applicazione del dispositivo a cui possono essere associati antibiotici per via generale. In particolare l'inserimento è controindicato in presenza di patologia infiammatoria pelvica ed alto rischio per malattie a trasmissione sessuale (MST).

- Sempre secondo l'OMS le condizioni in cui lo IUD è considerato di ultima scelta sono: alto rischio di Malattia Sessualmente Trasmessa; in questo caso applicare lo IUD d'emergenza solo se la richiesta avviene dopo le 72 ore dal rapporto, proponendo di rimuovere lo IUD dopo il primo ciclo.

In caso di violenza sessuale l'applicazione di IUD d'emergenza dopo una violenza può essere traumatica, meglio riservarla ai casi in cui sono passate più di 72 ore dal rapporto (131).

EFFETTI COLLATERALI

Il metodo Yuzpe, attualmente poco utilizzato, è frequentemente associato a nausea (nel 50.5% dei casi) e vomito (nel 18.8%). I preparati a base di levonorgestrel sono in genere meglio tollerati, potendo indurre nausea nel 23.1% dei soggetti e vomito nel 5.6% (142). Unico vantaggio del metodo Yuzpe può essere la gratuità vista la prescrivibilità con il ricettario Servizio Sanitario Regionale.

Altri effetti collaterali, comuni ai due metodi, sono rappresentati da cefalea (20.2% con il metodo Yuzpe e 16.8% con il levonorgestrel), astenia (rispettivamente 28.5% e 16.9%), algie pelviche (20.9% e 17.6%) (126). L'impiego della CE ormonale in donne con porfiria può provocare attacchi acuti.

L'inserimento dello IUD d'emergenza può comportare complicazioni (dolori pelvici, bleeding, infezione, perforazione, espulsione, aumentato rischio di gravidanze extrauterine) analogamente a quanto può verificarsi con l'applicazione del dispositivo nella contraccezione programmata. L'impiego dello IUD come contraccettivo postcoitale provoca maggiori complicanze nelle nullipare, nelle donne con più partners ed in quelle a rischio di malattia infiammatoria pelvica. L'OMS (132) consiglia l'uso di antibiotici contro Chlamydia e Gonorrea (1 gr Azitromicina e 400 mg di cefixime) come prima scelta nel caso di possibile infezione da associare all'introduzione di IUD.

FORMULAZIONI

Il primo metodo di contraccezione postcoitale è stato introdotto nel 1960 e prevedeva la somministrazione di estrogeni coniugati o sintetici (diethylstilbestrolo) ad alte dosi (123). A fronte di un'elevata efficacia con una percentuale di fallimento pari all'1%, il metodo era gravato frequenti e gravi effetti collaterali (nausea, vomito, cefalea, tensione mammaria e astenia). Successivamente (1974), venne proposta un'associazione di estroprogestinici secondo lo schema Yuzpe (EE 100 µg e norgestrel 1 mg o levorgestrel 0.5 mg) in due dosi a distanza di 12 ore entro 72 ore dal rapporto non protetto) (124). Altri metodi di CE, scarsamente impiegati, sono rappresentati dal danazolo e dal mifepristone (125).

Nel 1993 è stato riportato per la prima volta in letteratura l'impiego dei soli progestinici quali contraccettivi d'emergenza (126). In particolare, è stato proposto il levonorgestrel (1 cpr da 1,5 mg oppure 2 compresse da 0.75 mg ciascuna, assunte a distanza di 12 ore l'una dall'altra o in unica somministrazione).

Infine, uno dei metodi di CE più efficace è rappresentato dallo IUD da inserire fino a 5 gg dal rapporto sessuale non protetto che potrà essere lasciato in situ. Per ridurre effetti collaterali si possono utilizzare anche le formulazioni attuali contenenti levonorgestrel.

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE

Attualmente in Italia la CE necessita di prescrizione medica con ricetta non ripetibile, che deve essere rilasciata direttamente all'interessata. Il farmaco attualmente è a totale carico dell'assistita (fascia C).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'efficacia della CE ormonale può essere ridotta da interazioni farmacologiche. Infatti, il metabolismo dei preparati impiegati è aumentato dal concomitante impiego di induttori degli enzimi epatici (barbiturici, fentoina, carbamazepina, rifampicina, ritonavir, rifabutina, griseofulvina, unitamente a prodotti erboristici contenenti *Hypericum perforatum*) (vedi Contraccezione con soli progestinici).

CONTRACCETTIVI D'EMERGENZA IN COMMERCIO IN ITALIA

Nome commerciale	Principio attivo	Confezione	Classe SSN
Levonelle ®	levonorgestrel 750 mcg	2 compresse	C
Norlevo ®	levonorgestrel 750 mcg	2 compresse	C
Norlevo ®	levonorgestrel 1.5 mg	1 compressa	C

ASPETTI MEDICO LEGALI DELLA CONTRACCEZIONE

a cura del dr. Antonio Bodo

Nelle donne adulte la prescrizione di farmaci o dispositivi a scopo contraccettivo è guidata dai medesimi principi e soggetta alle stesse regole normative (e deontologiche) di ogni intervento sanitario, farmacologico e non.

Si è ritenuto invece utile, a conclusione di questa linea guida per la pratica clinica, affrontare con uno specifico approfondimento la questione della prescrizione di contraccettivi nelle persone che non hanno compiuto la maggior età.

Per il sempre maggior grado di autonomia assunto dai minorenni e per il modificarsi, sotto certi aspetti in modo radicale, delle abitudini e comportamenti attinenti la sfera sessuale della donna in generale, è sempre più frequente l'accesso delle minorenni al consultorio (o ad altri servizi o al medico curante) per richiedere la prescrizione della la contraccezione d'emergenza (o post-coitale: la cosiddetta "pillola del giorno dopo"), in caso di un rapporto sessuale non protetto o per mancato funzionamento di un altro sistema anticoncezionale.

Ovviamente, non si pone alcun problema nei casi in cui la richiesta venga formulata dalla minorenne assistita e supportata dai propri genitori. In questo caso, dopo avere acquisito tutti gli elementi anamnestico-circostanziali del caso e il consenso informato da parte dei genitori, non v'è difficoltà alcuna a prescrivere la contraccezione d'emergenza.

Il problema nasce quanto la richiesta proviene dalla minorenne che non intende avvertire di ciò i propri genitori e coinvolgerli, quindi, in tale delicato momento di scelta.

In tal senso, la normativa non è chiara o ben definita e non esiste una regolamentazione a riguardo. Ne scaturisce un grave e rilevante problema di carattere etico e giuridico, da parte del medico, oltreché una notevole diversità o difformità di comportamenti sul territorio nazionale. Problema che non può non essere affrontato in maniera radicale e giuridicamente valida, per cui la questione e la sua soluzione sono spesso affidate esclusivamente alla sensibilità, esperienza e responsabilità del singolo medico, di volta in volta preoccupato di dover assumere un comportamento potenzialmente antiggiuridico e fortemente condizionato dalle scelte altrui.

Il problema è tutt'altro che semplice e di facile soluzione ed i pareri, in tal senso, non sono concordi.

Vi è chi sostiene che la prescrizione della contraccezione d'emergenza possa avvenire solo con il consenso informato dei genitori della minorenne, sia perché soggetto non in possesso di capacità giuridica e di agire sia perché il trattamento in questione non riveste il carattere d'urgenza, considerata la possibilità di somministrazione efficace entro 72 ore dal rapporto a rischio; e viene sostenuto, quindi, come sia possibile rimandare l'assunzione della pillola e coinvolgere il medico curante e i familiari.

Altri sostengono come sia giuridicamente possibile prescrivere la contraccezione d'emergenza a soggetti minorenni che si oppongono al coinvolgimento dei propri genitori. Tale convincimento scaturisce dalle seguenti opportunità giuridiche ed osservazioni :

- la Costituzione Italiana ha affermato il valore preminente dei diritti inviolabili dell'uomo (Art.2), riconoscendone la tutela sia come singolo sia nelle formazioni sociali, a prescindere dall'età. Ha altresì affermato la pari dignità, libertà, piena eguaglianza di tutti i cittadini (Art.3).
- la Riforma del Diritto di Famiglia (1975), in attuazione dei principi costituzionali, ha introdotto nel

codice civile un modello di famiglia fondato sul riconoscimento della pari dignità di tutti i componenti. Ciò ha fatto entrare in crisi il dogma della completa incapacità di agire dei minorenni, soprattutto per quanto attiene i diritti personali per i quali sono stati riconosciuti al minore margini di autonomia sempre maggiori e diffusi. In merito, i teorici o cultori della problematica hanno introdotto la categoria dei “grandi minori” o dei “minori adulti”. Infatti:

- il minore che abbia compiuto anni 12 deve essere sentito prima che sia deciso dal Servizio Sociale il suo affidamento temporaneo ad altra famiglia, oppure prima che sia deciso dal Tribunale Minorenni il suo affidamento preadottivo o la revoca di tale affidamento o l'adozione definitiva;
- il minore che abbia compiuto anni 14 (Art.316 c.c.) deve essere sentito dal Giudice chiamato a decidere questioni di particolare importanza su cui sorge contrasto tra i genitori per l'esercizio della potestà. Gli Artt. 25 - 45 della Legge n.184/83, richiedono il consenso del minore per l'adozione.
- il minore che abbia compiuto anni 16 può impedire il proprio riconoscimento da parte del genitore (Art.250 c.c.); ha il diritto di chiedere che gli venga nominato un curatore speciale che promuova, per suo conto, l'azione di disconoscimento della paternità (Art.244 c.c.) o di impugnazione del riconoscimento falso (Art. 264 c.c.); deve dare il suo consenso per l'eventuale inserimento nella famiglia di fratelli nati fuori del matrimonio dei genitori (Art. 252 c.c.); può farsi autorizzare dal Tribunale per i Minorenni per contrarre matrimonio (Art.84 c.c.); può rendere vana l'impugnazione del suo matrimonio qualora sia stata proposta dai genitori (Art. 117 c.c.); può riconoscere i propri figli (Art. 250 C.C.); deve essere sentito dal Giudice tutelare prima che questi scelga il tutore da nominargli (Art. 348 c.c.).

Inoltre:

- la Convenzione sui diritti del fanciullo, stipulata a New York il 20/11/1989 e resa esecutiva in Italia con la Legge n.176 del 27/5/1991, riconosce “...al fanciullo capace di discernimento il diritto di esprimere liberamente la sua opinione su ogni questione che lo interessa, prevedendo che venga ascoltato in ogni procedura giudiziaria o amministrativa che lo riguarda, sia direttamente sia tramite un rappresentante o un organo appropriato ...”
- il Codice di Deontologia Medica (1998), all'Art. 34, stabilisce “...che il medico ha l'obbligo di dare informazioni al minore e di tenere conto della sua volontà, compatibilmente con l'età e con la capacità di comprensione, fermo restando il rispetto dei diritti del legale rappresentante”.
- il DPR. n. 309/90 (Art. 20), prevede il diritto del minorenni di accedere da solo alle strutture per la cura delle tossicodipendenze e tutela la sua riservatezza anche nei confronti dei genitori.
- la legge n.194 del 22/5/1978 (Art. 2, comma 3), prevede:“la somministrazione su prescrizione medica nelle strutture sanitarie e nei consultori, dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte in ordine alla procreazione responsabile è consentita anche ai minori”.

Gli elementi normativi appena espressi fanno comprendere quale debba essere il nuovo e fondamentale ruolo del minore a tutela dei propri diritti personali. La dottrina civilistica più emancipata tende a riconoscere il diritto ai minori di partecipare al processo decisionale in ambito di materia sanitaria, e quindi, nel caso sussistano elementi sfavorevoli nel consultare i genitori, si ritiene legittimo poter prescrivere anticoncezionali anche senza informare i genitori. Ovviamente, deve essere prima opportunamente valutata la maturità psichica del minore, le sue condizioni di salute e le motivazioni che la inducono alla scelta indicata.

Trasferendo, per analogia, tali concetti nel caso in specie, si ritiene possibile o comunque non azzardata,

sotto l'aspetto giuridico, la prescrizione contraccettivo d'emergenza (farmaco da considerare contraccettivo e non metodo abortivo), presso il consultorio, ad una minorenne che assolutamente non autorizza il coinvolgimento dei propri genitori.

Ovviamente, alla luce dell'analisi sopra esposta e di quanto mutuabile dalla Legge n.66/96 (nuova legislazione sulla violenza sessuale), non si può trattare i minorenni tutti alla stessa stregua. Occorre rapportarsi con loro con estrema attenzione, intelligenza, raziocinio e buon senso, elementi o caratteristiche comportamentali che sempre devono essere tenute presenti dal medico, nell'espletamento del proprio lavoro.

Quali fattispecie si possono prendere in considerazione, in relazione all'età del soggetto?

- minore di anni 14: in tali circostanze deve essere sempre sentito il parere dei genitori o del tutore legale. In caso di contrasto tra la volontà del tutore e quella del minore, si deve sempre interpellare il Giudice tutelare;
- minore di età compresa tra 14 – 18 anni: si ritiene possibile acquisire il consenso all'uso della contraccezione d'emergenza, anche in assenza dei genitori. Naturalmente il medico deve preoccuparsi di accertare e documentare quanto segue:
 - sulla base di colloqui e degli elementi disponibili, deve convincersi che la manifestazione di volontà proviene da una persona con buona maturità psichica;
 - dichiarare che la scelta di non informare i genitori deriva da una precisa richiesta dell'interessata e che è stato esperito ogni utile tentativo per modificare tale volontà;
 - e che la richiesta è stata accolta per non inficiare il rapporto di fiducia medico - paziente con conseguente possibilità di vedere allontanarsi la paziente e di non poter fornire l'assistenza sanitaria richiesta e necessaria.

Oltre a tali aspetti di carattere giuridico – deontologici, si devono prendere in considerazione momenti di natura pratica ed organizzativa, quali:

- a. privilegiare e disciplinare l'accesso delle utenti, per tale specifica prestazione, esclusivamente presso i Consultori ²;
- b. prevedere corsi di formazione ed aggiornamento per il personale sanitario;
- c. essendo oramai certo che le probabilità di “successo“ sono tanto maggiori se l'intervento farmacologico avviene entro le prime 24 ore, assicurare una continuità assistenziale specialistica consultoriale, anche nei giorni festivi e prefestivi;
- d. informare in maniera chiara sulle le modalità prescrittive e l'accesso alle farmacie di turno e/o altri servizi presso i quali i minori possano chiedere informazioni.

² I consultori sono nati come servizio di assistenza alla famiglia e alla maternità e gravidanza; la loro attività è normata dai principi ricavabili dalla Legge n.475 del 29/7/1975, che, nonostante la sua datazione è da ritenere ancora estremamente valida; e che trova ulteriore conforto e consolidamento strategico e giuridico nella Legge n.194 del 22/5/1978, soprattutto in relazione al superamento delle cause che potrebbero indurre la donna all'interruzione volontaria della.

Gli obiettivi principali dell'attività consultoriale sono :

- a) l'assistenza psicologica e sociale per la preparazione alla maternità e alla paternità responsabile ;
- b) la somministrazione dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte dalla coppia e dal singolo in ordine alla procreazione responsabile ;
- c) la tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento ;
- d) la divulgazione delle informazioni idonee a promuovere ovvero a prevenire la gravidanza, consigliando i metodi ed i farmaci adatti a ciascun caso.

APPENDICE

TAVOLE SINOTTICHE DEI CRITERI OMS
DI ELIGIBILITA' AI METODI CONTRACCETTIVI

CONDIZIONE	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Caratteristiche personali e storia riproduttiva				
Età (anni)	< 40 = 1 ≥ 40 = 2	< 18 = 1 18-45 = 1 > 45 = 2	< 20 = 2 ≥ 20 = 1	< 20 = 2 ≥ 20 = 1
Gravidanza	NA	NA	4	4
Parità				
a. Nullipara	1	1	2	2
b. Uni/pluripara	1	1	1	1
Allattamento al seno				
a. < 6 settimane dal parto	4	3		
b. da > 6 settimane e < 6 mesi dal parto	3	1		
c. ≥ 6 mesi dal parto	2	1		
Dopo il parto (nelle donne che non allattano al seno)				
a) entro 21 giorni	3	1		
b) dopo 21 giorni	1	1		
Dopo il parto (con o senza allattamento al seno) incluso parto cesareo				
a) < 48 ore			2	3
b) da 48 ore a 4 settimane			3	3
c) ≥ 4 settimane			1	1
d) Infezione puerperale			4	4
Dopo l'aborto				
a) Aborto nel I trimestre	1	1	1	1
b) Aborto nel II trimestre	1	1	2	2
c) Immediatamente dopo aborto settico	1	1	4	4
Fumo				
Età < 35 anni	2	1	1	1
Età ≥ 35 anni				
a) < 15 sigarette/giorno	3	1	1	1
b) ≥ 15 sigarette	4	1	1	1
Obesità				
Indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/mq	2	1	1	2
Misurazione della pressione arteriosa non disponibile	NA	NA	NA	NA

PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Fattori di rischio multipli per patologia arteriosa cardiovascolare (es. età avanzata, fumo, diabete, ipertensione)	3/4	2	I	2
Ipertensione				
a. Storia personale di ipertensione arteriosa quando la PA non può essere misurata	3	2	I	2
b. Ipertensione adeguatamente controllata e regolare valutazione della PA	3	I	I	I
c. Pressione arteriosa elevata (misurazione corretta)				
c1) Pressione elevata (diastolica 90/ 99 e sistolica 140/ 159 mmHg)	3	I	I	I
c2) Pressione elevata (diastolica superiore/ uguale a 100 e sistolica superiore/uguale a 160 mmHg)	4	2	I	2
d. Patologia vascolare	4	2	I	2
Pregressa ipertensione gravidica (con PA attuale misurabile e normale)	2	I	I	I
Trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP)				
a. pregressa TVP/EP	4	2	I	2
b. attuale TVP/EP	4	3	I	3
c. Familiarità per TVP/EP (parenti di primo grado)	2	I	I	I
d. Interventi di chirurgia maggiore				
d1) con immobilizzazione prolungata	4	2	I	2
d2) senza immobilizzazione prolungata	2	I	I	I
e. Interventi di chirurgia minore senza immobilizzazione	I	I	I	I
Malattie genetiche legate ai fattori della coagulazione In presenza delle mutazioni come: Fattore V di Leyden, deficienza Proteina S, proteina C, Antitrombina III, mutazione della protrombina	4			
Trombosi venosa superficiale				
varici	I	I	I	I
tromboflebite superficiale	2	I	I	I
Cardiopatía ischemica in atto o pregressa	4	3	I	2 A / 3C
Ictus cerebrale (pregresso)	4	2A / 3C	I	2
Iperlipidemie note	2/3*	2	I	2
Valvulopatia cardiaca				
non complicata	2	I	I	I
complicata (ipertensione polmonare, fibrillazione atriale, pregressa endocardite batterica)	4	I	2	2

* in base alla gravità della situazione

PATOLOGIE NEUROLOGICHE	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Cefalee				
a) non emicraniche	1A / 2C	1A / 1C		1A / 1C
b) emicraniche				
- senza sintomi neurologici focali	2A / 3C	1A / 2C		2A / 2C
età < 35aa	3A / 4C	1A / 2C		2A / 2C
età ≥ 35 aa	4A / 4C	2A / 3C		2A / 3C
- con sintomi neurologici focali (qualsiasi età)				
Epilessia				
Depressione				

PATOLOGIE GASTROINTESTINALI	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Colecistopatia				
a) sintomatica	2	2		2
-trattata con colecistectomia	3	2		2
-in trattamento medico	3	2		2
-in atto				
b) asintomatica	2	2		2
Storia di colestasi				
- associata alla gravidanza	2	1		1
- associata ad un pregresso uso di COC	3	2		2
Epatite virale				
a) attiva	4	3		3
b) nella portatrice	1	1		1
Cirrosi				
- lieve (compensata)	3	2		2
- grave (non compensata)	4	3		3
Tumori epatici				
a) benigni (adenomi)	4	3		3
b) maligni (epatomi)	4	3		3

ANEMIE	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Talassemia			2	
Anemia falciforme	2		2	
Anemia da deficit di ferro			2	

PATOLOGIA GINECOLOGICA	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Sanguinamenti vaginali Irregolari, poco abbondanti Abbondanti o prolungati (regolari o irregolari)	1 1	2 2	1 2	1 1A / 2C
Sanguinamenti vaginali non spiegati (prima della valutazione)	2	2	4A / 2C	4A / 2C
Dismenorrea severa	1	1	2	1
Endometriosi	1	1	2	1
Tumori ovarici benigni (comprese le cisti)	1	1	1	1
Fibromi uterini senza deformazione della cavità uterina con deformazione della cavità uterina	1 1	1 1	2 4	2 4
Ectropion della cervice uterina	1	1	1	1
Neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN)	2	1	1	2
Cancro della cervice uterina (in attesa di trattamento)	2	1	4A / 2C	4A / 2C
Carcinoma dell'endometrio	1	1	4A / 2C	4A / 2C
Carcinoma ovarico	1	1	3A / 2C	3A / 2C
Patologia mammaria Familiarità Mastopatia benigna Carcinoma in atto Carcinoma in remissione da più di 5 anni	1 1 4 3	1 1 4 3	1 1 1 1	1 1 4 3
Malattia infiammatoria pelvica (MIP) a. Pregressa MIP (senza fattori di rischio per MST presenti) 1) con successiva gravidanza 2) senza successiva gravidanza b. MIP in atto o negli ultimi 3 mesi	 1 1 1	 1 1 1	 1A 1C 2A 2C 4A 3C	 1A 1C 2A 2C 4A 3C
Malattie Sessualmente Trasmesse (MST) a. In atto o negli ultimi 3 mesi (inclusa la cervicite purulenta) b. Vaginite senza cervicite purulenta c. Maggiore rischio di MST	 1 1 1	 1 1 1	 4 2 3	 4 2 3

PATOLOGIE ENDOCRINE	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Diabete				
a) storia di diabete gestazionale	I	I	I	I
b) senza complicanze vascolari				
- non insulino dipendente	2	2	I	2
- insulino dipendente	2	2	I	2
c) nefropatia/retinopatia /neuropatia	3/4	2	I	2
d) altra patologia vascolare o diabete con durata > 20 anni	3/4	2	I	2
Patologie della tiroide				
a) gozzo semplice	I	I	I	I
b) ipertiroidismo	I	I	I	I
c) ipotiroidismo	I	I	I	I

INTERAZIONE TRA FARMACI	COC	PSP	IUD-Cu	IUD-LNG
Farmaci comunemente impiegati dotati di un'azione sugli enzimi epatici				
a. Alcuni antibiotici (rifampicina, griseofulvina)	3	3	I	I
b. Alcuni anticonvulsivanti (fenitoina, carbamazepina, barbiturici, primidone)	3	3	I	I
Altri antibiotici (eccetto rifampicina, griseofulvina)	I	I	I	I

LEGENDA

Categorie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Categoria 1: condizione in cui non esistono restrizioni all'uso del metodo contraccettivo.

Categoria 2: condizione in cui i vantaggi conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono più consistenti dei rischi potenziali o dimostrati.

Categoria 3: condizione in cui i rischi potenziali o dimostrati conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono più consistenti dei vantaggi.

Categoria 4: condizione in cui l'utilizzo del metodo contraccettivo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute.

NA: nessuna categoria

Sigle e abbreviazioni

COC = Contraccettivi Ormonali Combinati a basso dosaggio

PSP = Pillole Solo Progestiniche

IUD - Cu = IUD al rame

IUD - LNG = IUD a rilascio di Levonorgestrel

A = Adozione del metodo

C = Continuazione del metodo

Bibliografia

1. **FFPRHC** Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care: Clinical Guidance - First Prescription of Combined Oral Contraception - Clinical Effectiveness Unit, July 2006 (Updated January 2007), © Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care 2006 consultabile on line in: http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/538_FirstPrescCombOralContJan06.pdf
2. **WHO** World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use.-- 3rd ed. ©WHO 2004, consultabile online in <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec.pdf>
3. **WHO** World Health Organization: Selected practice recommendations for contraceptive use.-- 2nd ed. I. World Health Organization II. Expert Working Group Meeting to Update the Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use (2004: Geneva, Switzerland) consultabile online in: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/spr/spr.pdf>, ed in formato elettronico http://www.who.int/reproductive-health/publications/spr/spr_questions.html
4. **WHO and Center for Communication Programs at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health:** Family Planning - A Global Handbook for Providers 2007 in Http://www.who.int/reproductive-health/publications/fp_globalhandbook/index.htm
5. **ANAES** (Agence National pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé) / **AFSSAPS** (Agence **lines**- How to choose a method of female contraception, December 2004, consultabile on line in http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/vv_dec04_contraception.pdf e disponibile anche nella versione integrale in francese: *Recommandations pour la pratique clinique Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme - Recommandations Décembre 2004* in http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_contraception_vvd-2006.pdf
6. **SaPeRiDoc** - Centro di documentazione sulla salute perinatale, riproduttiva e sessuale - progetto della Regione Emilia-Romagna Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia/Salute donna dell'Azienda Sanitaria Locale di Modena e del CeVEAS-Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, consultabile on line in http://www.saperidoc.it/area_7.html
7. **IPPF** (International Planned Parenthood Federation): Medical and Service Delivery Guidelines for Sexual and Reproductive Health Services. Consultabile on line in <http://www.ippf.org/NR/rdonlyres/F619BF6A-788D-49C7-9845-02B3CD6A041F/0/medserv4.pdf>
8. **SCOG** (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada): Canadian contraception consensus. Clinical practice guidelines n.143. Toronto: SOGC; 2004 consultabile on line in http://www.sogc.org/guidelines/index_e.asp#Contraception
9. **ISTAT** Annuario statistico italiano 2004
10. **Fonte ISTAT**, GeoDemo – Demografi in cifre, consultabile in <http://demo.istat.it/altridati/indicatori/index.html#tabreg>
11. **“Relazione del Ministro della Salute sull’attuazione della legge concernente norme per la tutela sociale della maternità e per l’interruzione volontaria della gravidanza”**, Roma ottobre 2004
12. **Arisi E.:** Consumo e compliance dei contraccettivi ormonali. Riv It Ost Gin, 2004; 2: 63-68
13. **Population Reference Bureau:** “2004 World Population Data Sheet, PRB, Washington, 2005
14. **De Sandre P. et al.:** Matrimonio e figli: tra rinvio e rinuncia”. Seconda indagine italiana sulla fecondità. Il Mulino, Bologna 1997
15. **“I comportamenti sessuali degli italiani: falsi miti e nuove normalità. Considerazioni di sintesi”**. Censis, Roma, luglio 2000
16. **Skouby S.O.:** Contraceptive use and behaviour in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2004
17. **Arisi E.:** Fertilità e prevalenza d’uso dei metodi contraccettivi in Italia. Atti I Congresso Società Italiana della Contraccezione, Modena, 2005
18. **Arisi E.:** “Nuovi sistemi intrauterini”. Atti del II Congresso Nazionale della Società Italiana della Riproduzione. Napoli, 2004
19. **Arowojolu A.O., Gallo M.F., Grimes D.A., Garner S.E.:** Combined oral contraceptive pills for

- treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD004425
20. **Proctor M.L., Roberts H., Farquhar C.M.:** Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD002120.
 21. **Iyer V., Farquhar C., Jepson R.:** Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000154.
 22. **International Agency for Research on Cancer (IARC):** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives, Vol.91.2005.<http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/91-contraceptives.pdf>
 23. **Fernandez E., Vecchia C.L., Balducci A., Chatenoud L., Franceschi S., Negri E.:** Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 722-727
 24. **Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F., Helmerhorst F.M.:** Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art.No.: CD003987.DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub2.
 25. **Pelkman C.L. et al.:** Short-term effects of a progestational contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure and body weight in young women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 19-26)
 26. **Ley C.J. et al.:** Sex and menopause associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 950-4
 27. **National Cancer Institute, Painter K.:** Factoring in cost of mammograms, USA Today, 1996
 28. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** Breast cancer and hormonal contraceptive. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727
 29. **Marchbanks P.A. et al.:** Oral contraceptive and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-2032
 30. **Narod S.A. et al.:** Oral contraceptive and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1773-1770
 31. **Milne R.L. et al.:** Oral contraceptives and risk of early-onset breast cancer in carriers and non carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; (2): 350-6s
 32. **Petitti D.B.:** Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349:1443-50
 33. **Smith J.S. et al.:** Cervical cancer and use of hormonal contraceptives. *Lancet* 2003; 361:1159-67
 34. **Moreno et al.:** Effects of oral contraceptive on risk of cervical cancer in woman with uman papilloma virus infection: the IARC multicentric case control study. *Lancet* 2002; 399 (9312) 1085-1092
 35. **Sasiani P.:** Cervical Cancer Prevention and Hormonal Contraception, *Lancet* 2007 Nov. 10; 370 (95-99):1591-1592)
 36. **Green J. et al.:** Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer*.2003 Jun 2;88 (11):1713-20
 37. **Prentice R.L. et al.:** On the epidemiology of oral contraceptive and disease. *Adv Cancer Res* 1987; 49: 285-401
 38. **Vessey M.P. et al.:** Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives: findings in a large cohort study. *Br J Cancer*, 1995; 71: 1340-2
 39. **Beral V. et al.:** Mortality associated with oral contraceptive use: a 25 year follow up cohort of 46.000 women from Royal College of General Practitioners oral contraceptive study. *BMJ*, 1999; 318: 96-100
 40. **Ness R.B. et al.:** Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use and characteristics of oral contraceptives. *Am J Epidemiol*, 2000; 152: 233-4
 41. **Bosetti C. et al.:** Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*, 2002; 102 (3): 262-5
 42. **Parazzini F. et al.:** Risk factors for epithelial ovarian tumours of borderline malignancy. *Int J Epidemiol*, 1991; 20 (4): 871-7
 43. **Ness R.B. et al.:** Oral contraceptives, other methods of contraception and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology* 2001; 12: 307-312.
 44. **Narod S.A. et al.:** Oral contraceptive and risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424-8
 45. **Fernandez E. et al.:** Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;

- 84: 722-7
46. **Martinez M.E. et al.:** A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997; 6: 1-5
 47. **La Vecchia C. et al.:** Oral contraceptive and cancer. An update. *Drug Saf*, 2001; 24: 741-754
 48. **Cardiovascular disease and steroid hormone contraception:** Report of a scientific group. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO technical report series, no.877)
 49. **Speroff L.:** Oral contraceptives and arterial and venous thrombosis; a clinician's formulation. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: 25-36
 50. **Tanis B.C. et al.:** Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J M*, 2001; 345: 1787-1793
 51. **SPREAD IV Ed. Ictus cerebrale:** Linee guida italiane di prevenzione e trattamento, stesura del 15 marzo 2005, Capitolo 6 — Fattori di rischio consultabile in: <http://www.spread.it/>
 52. **Carr B.R., Ory H.:** Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. *Contraception*, 1997; 55: 267-272
 53. **Vessey M. et al.:** Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet*, 2003; 362: 185-191
 54. **AIFA (Agenzia Italiana del farmaco):** Guida all'uso dei farmaci 3, ed. Masson spa 2005, consultabile anche in: <http://www.guidausofarmaci.it/pag1569.htm> (contenuti aggiornati al 09/01/2007)
 55. **Ministero della salute - Dipartimento Generale della Valutazioni dei Medicinali e della Farmacovigilanza:** Pubblicazione del testo dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMEA) sul profilo di sicurezza dei Contraccettivi Orali Combinati (COC) 1 Ottobre 2001
 56. **Lewis G., Drife J. eds:** Why mother die: report of the confidential enquiry into maternal deaths in the United Kingdom 1994 - 1996. London: Stationery Office; 1998
 57. **WHO:** Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone contraception. Effects of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*, 1995; 346: 1582-1588
 58. **Parkin L. et al.:** Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet*, 2000; 355: 2133-2134
 59. **Kemmeren J.M. et al.:** Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131-134
 60. **Heinemann L.A., Ginger J.:** Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Drug Saf*, 2004; 27: 1001-1018
 61. **Lidegaard O. et al.:** Oral contraceptive and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*, 2002; 65: 187-196
 62. **Visser J., Snel M., Van Vliet HAAM:** Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
 63. **ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé:** Surveillance biologique de la contraception orale estroprogestative. Paris: ANAES; 1998
 64. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists:** Faculty of Family Planning of Reproductive Health Care. First prescription of combined oral contraception: combined oral contraception: recommendations for clinical practice. *Br J Fam Plann* 2000; 26: 27-38
 65. **SCOG Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada:** The Consensus conference on contraception. Toronto: SOGC; 1998
 66. **Armstrong K.A., Stover M.A.:** Smart start: an option for adolescents to delay the pelvic examination and blood work in family planning clinics. *J Adolesc Health* 1994; 15: 389-95
 67. **Harper C. et al.:** Provisions of ormonal contraceptives without a mandatory pelvic exam: the first stop demonstration project. *Fam Plan Perspect* 2001; 33: 13-8
 68. **Scott A, Glasier A:** Routine breast and pelvic examinations before prescription of hormonal contraception. *IPPF Medical Bulletin* 2003; 37: 1-2
 69. **Scott A., Glasier A.:** L'examen systématique des seins et du pelvis avant la prescription de contraceptifs hormonaux. *Bulletin médical de l'IPPF* 2003; 37: 1-2

70. **Kaunitz A.M.:** Oral contraceptive estrogen dose considerations. *Contraception*, 1998; 58: 15S- 21S
71. **Huber J. et al.:** Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34
72. **Audet M.C. et al.:** Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285: 2347-54
73. **Hedon B. et al.:** Comparison of efficacy, cycle control, compliance and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:4
74. **Smallwood G.H. et al.:** Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol* 2001;98:799-805
75. **Archer D.F. et al.:** Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril* 2002;77:27-31
76. **Timmer C.J., Mulders T.M.T.:** Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl-estradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*, 2000; 39: 233-242
77. **Roumen F.J.M.E. et al.:** Efficacy, tolerability, and acceptability of a novel vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl-oestradiol. *Hun Reprod* 2001; 16: 469-475
78. **Roumen F.:** Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, Nuvaring. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2002; 7 (Suppl2): 19-24
79. **Pratt W.F., Bachrach C.A.:** What do women use when they stop using the pill? *Fam Plann Perspect.* 1987 Nov-Dec;19(6):257-66
80. **Trussell J., Vaughan B.:** Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect.* 1999 Mar-Apr;31(2):64-72, 93.
81. **Lello S., Migliaccio S.:** Farmacologia clinica degli estrogeni e dei progestinici, 2003
82. **Quinn D.I., Day R.O.:** Clinically important drug interactions. In: Speight TM, Halford NHG, eds. *Avery's Drug Treatment*. 4th ed. Auckland: Adis; 1997
83. **Romero M., Di Sabatino G.:** Interazioni tra farmaci in ginecologia. Milano: Mediamix; 1996
84. **Shenfield G.M.:** Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Safety* 1993;9:21-37
85. **Lello S. et al.:** I progestinici. *Atti Congresso SIC*, 2005; 51-53
86. **WHO:** Task Force on Oral Contraceptives. Effects of hormonal contraceptives on milk composition and infant growth. *Stud Fam Plann* 1988; 19: 361-369
87. **WHO:** Division of Family and Reproductive Health. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva, WHO 1996
88. **Moggia A.V. et al.:** A comparative study of a progestin-only oral contraceptive versus non-hormonal methods in lactating women in Buenos Aires, Argentina. *Contraception*, 1991; 44: 31-43
89. **McCann M.F., Potter L.S.:** "Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*, 1994; 50 (suppl 1): S9-S195
90. **WHO:** Collaborative Study of Cardiovascular Disease and use of oral injectable progesteron-only contraceptives and combined injectable contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception*, 1998; 57: 315-324
91. **Heinemann L.A. et al.:** Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on oral contraceptives and health of young women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67.
92. **Fotherby K.:** The progesteron-only pill and thrombosis. *Br J Fam Plann*, 1989; 15: 83; Godsland IF et al: The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *New Engl J Med*, 1990; 323: 1375
93. **Winkler U.K.:** Blood coagulation and oral contraceptive. A critical review. *Contraception*, 1998; 57:203
94. **OMS:** A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin. Reprod. Fertil.* 3:131, 1985;
95. **Mishell D.R.:** Intrauterine device: mechanism of action, safety and efficacy *Contraception* 1985, 58:495-535.
96. **Farley M.M., Rosemberg M.J., Rowe P.J. et al.:** Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective: *Lancet* 339:785, 1992.

97. **Xiong X., Buekens P., Wollast E.:** IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies. *Contraception* 1995; 52:23-34.
98. **Candiani G.B., Danesino V., Gastaldi A.:** *La Clinica Ostetrica e Ginecologica* Vol. 2 Masson 1131.1169, 1996.
99. **Stanford J.B., Mikolajczyk R.T.:** Mechanisms of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effect *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1699-708.
100. **The intrauterine devices (IUD)-worth singing about:** *Progress in Reproductive Health Research* No. 60 2002; 1-8.
101. **Stanwood N.L.:** Insertion of an intrauterine contraceptive device after induced or spontaneous abortion: a review of the evidence. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1168-73
102. **WHO:** Post abortion family planning: a practical guide for programme managers. Geneva:World Health Organization; 1997
103. **Grimes D., Schulz K., van Vliet H., Stanwood N.:** Immediate post-partum insertion of intrauterine devices (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004
104. **Sturridge F., Guillebaud J.:** A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug safety*, 1996; 15: 430
105. **Silverberg S.G. et al.:** Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *International J Gynecol Pathol*, 1986; 5: 235-241
106. **Perino A. et al.:** Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur. Fert.*, 1987; 18: 137-140
107. **Zhu P. et al.:** The effect of intrauterine devices, the stainless steel ring, the Copper T 220, and releasing levonorgestrel, on the bleeding profile and the morphological structure of the human endometrium a comparative study of three IUDs. *Contraception*, 1989; 40: 425-438
108. **Barbosa L. et al.:** Ovarian function during use of a levonorgestrel releasing IUD. *Contraception*, 1990; 42: 51-66
109. **Mandelin E. et al.:** Levonorgestrel releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodeilin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? *Human Reproduction*, 1997; 15: 2671-5
110. **Toivonen J. et al.:** Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection. Three years comparative experience of levonorgestrel and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol*, 1991; 77: 261-4
111. **Lähteenmäki P.:** Management of menorrhagia. *B. M. J.*, 1990
112. **Nilsson C.G. et al.:** Comparative quantification of menstrual blood with a d-norgestrel-releasing IUD and a Nova T copper device. *Contraception*, 1977; 15: 379-387
113. **Farquar C.M. et al.:** Management of dysfunctional uterine bleeding. *Drugs*, 1992; 44: 578-584
114. **Balogh A. et al.:** Levonorgestrel-releasing IUD versus oral norethisterone in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *XIIIth World Congress of Gyn. Obst. (FIGO)*, 1991
115. **Crosignani P.G. et al.:** Levonorgestrel releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 257-63
116. **Lähteenmäki P. et al.:** Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122-6
117. **Sporrong T. et al.:** A novel statistical approach to analysis of bleeding patterns during continuous hormone replacement therapy. *Maturitas*, 1989; 11: 209-215
118. **Luukkainen T. et al.:** Levonorgestrel releasing intrauterine device. *Ann. Med.*, 1990; 22: 85-90
119. **Andersson J.K. et al.:** Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women effects on lipid metabolism during 12 months of treatment. *Int J Fertil*, 1996; 41: 476-483
120. **Suhonen S.P. et al.:** Intrauterine and subdermal progestin administration in postmenopausal hormone replacement therapy. *Fertil Steril*, 1995; 63: 336-342
121. **Trussel J. et al.:** The effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Fam plan Perspect*

- 1996; 28: 58-64
122. **WHO:** Emergency contraception: a guide to provision of services. Geneva: World Health Organization; 1998
 123. **Kuchera L.K.:** Postcoital contraception with diethylstilbestrol. JAMA, 1971; 218(4):562-3.
 124. **Yuzpe A.A. et al.:** Post coital contraception. A pilot study. J Reprod Med, 1974; 13(2):53-8
 125. **Webb A.M.C., Russel J., Elstein M.:** Comparison of Yuzpe regimen, danazolo and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. Br Med J 1992; 305: 927-31
 126. **Ho P.C., Kwan M.S.W.:** A prospective randomised comparison of levonorgestrel with the regimen in post-coital contraception: Hum Reprod 1993; 8: 389-392
 127. **Yuzpe A.A., Lancee W.J.:** Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. Fertil Steril, 1997; 28: 932-6
 128. **Sw hann M.L. et al.:** Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and menstrual cycle. Acta Obstet Scand, 1996; 75: 738-744
 129. **Kubba A.A. et al.:** The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination on danazol. Fertl Steril, 1983; 45: 512-516
 130. **Glasse A.:** Emergency contraception. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2002; 16 181-191
 131. **Hapangana D. et al.:** The effects of peryovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. Contraception, 2001; 63: 123-129
 132. **Coxatto Croxatto H.B. et al.:** "Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraception dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation" Contraception 2004; 70: 442-450
 133. **Novikova N. et al.:** Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation-a pilot study. Contraception. 2007 Feb; 75 (2):112-8. Epub 2006 Oct 27.
 134. **Mikolajczyk R., Stanford J.:** Levonorgestrel emergency contraception: a joint analysis of effectiveness and mechanism of action. Fertility and Sterility, 2007 feb 21
 135. **Durand M., Cravioto M., Raymond E.G.:** "On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception" Contraception 2001; 64:227-234.
 136. **Muller A.L., Lillados C.M., Croxatto H.B.:** "Post-coital treatment with levonorgestrel does not disrupt post-fertilization events in the rat" Contraception 2003; 67: 415-419.
 137. **Ortiz M.E., Ortiz R.E., Fuentes M.A., Parraguez V.H., Croxatto H.B.:** "Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey Cebus Apella" Hum Reprod 2004; 19: 1352-1456
 138. **Ugocsai G., Rozsa M., Ugocsai P.:** "Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency post-coital contraception" Contraception 2002; 66: 433-437.
 139. **Yeung W.S.B. et al.:** The effects of levonorgestrel on various sperm function. Contraception, 2002; 66: 453-457
 140. **Dixon G.W. et al.:** Ethinylestradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. JAMA, 1980; 244: 1336-9
 141. **Piaggio G. et al.:** Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Lancet, 1999; 353: 721
 142. **WHO:** Task Force on postovulatory methods of fertility regulation: Randomized controlled trial in levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptive for emergency contraception. Lancet, 1998; 352: 428-433
 143. **Trussel J, Ellertson C.:** Efficacy of emergency contraception. Fertil. Cont. Rev, 1995; 4: 8-11

AREAS AND COURTS

