

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio
all'aderenza terapeutica
in contracccezione orale.

Attilio Di Spiezio Sardo

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina Preventiva



MOTIVAZIONE DELL' ABBANDONO ALLA TERAPIA CONTRACCETTIVA

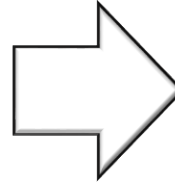
Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



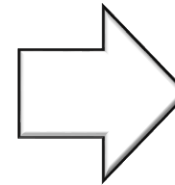
Motivi di mancata aderenza e di abbandono della contraccezione ormonale

Mancata aderenza (1)



- Lunga durata di trattamento
- Insufficienti informazioni e mancata comprensione sull'uso del metodo contraccettivo
- Incapacità di stabilire ritmi routinari nell'assunzione
- Assenza di supporto da parte del prescrittore

Abbandono (2-4)



- Assenza di supporto dal partner
- Presenza di effetti indesiderati minori (cefalea, nausea, aumento di peso, ritenzione idrica, tensione mammaria)
- Presenza o paura di effetti collaterali maggiori ((trombosi, infarto, tumore al seno, sterilità, ipertensione)
- Disturbi del ciclo (sanguinamento e spotting)
- Desiderio di maternità
- Mancata necessità di contraccezione

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



MOTIVI DI NON INIZIO DI USO DI CONTRACCIZIONE ORALE FORNITI DALLE DONNE EUROPEE



SKOUBY S.O. - Eur J Contracept Reprod Health Care 2004

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



MOTIVI DI SOSPENSIONE DELL'USO DI CONTRACCEZIONE ORALE FORNITI DALLE DONNE EUROPEE



SKOUBY S.O. - Eur J Contracept Reprod Health Care 2004

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Motivi di non utilizzo di metodi contraccettivi efficaci in Italia

Motivo	n	%
Paura di effetti collaterali	91	17.9
Assenza di una relazione stabile	98	19.3
Preferenza del condom	120	23.7
Pausa (sotto consiglio medico)	35	6.9
In procinto di cominciare	21	4.1
Effetti collaterali per uso precedente	20	3.9
Rifiuto della contraccezione moderna	20	3.9
Pausa (decisione personale)	18	3.5
Appena cominciata una nuova relazione	15	2.9
Ragioni psicologiche	15	2.9
Attività sessuale scarsa	8	1.5
Allattamento	2	0.3
Non sa/non risponde	37	7.3

**Bastianelli
et al., 2005**



Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale

Strategie per migliorare l'aderenza alla contraccezione ormonale

Da un'indagine su un campione di 2030 donne italiane di età compresa tra 18 e 45 anni finalizzata a comprendere i bisogni e le aspettative delle pazienti utilizzatrici di contraccettivi ormonali è emerso che:

Il 50% delle donne vive in modo poco sereno la contraccezione, considerandola come un peso

il 40% riferisce di avere dimenticato la pillola almeno una volta nell'ultimo mese

il 75% delle donne desidera una pillola contraccettiva che le faccia sentire sicure, tranquille, libere, indipendenti

Il 70% desidera un contraccettivo orale ben tollerato e pratico da utilizzare

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Abbandono della contraccezione ormonale: dati di uno studio italiano

Studio retrospettivo cross-sectional su campione di 1809 donne utilizzatrici di contraccezione ormonale prescritta dagli specialisti del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa (Italia) tra il 2010 e il 2015.

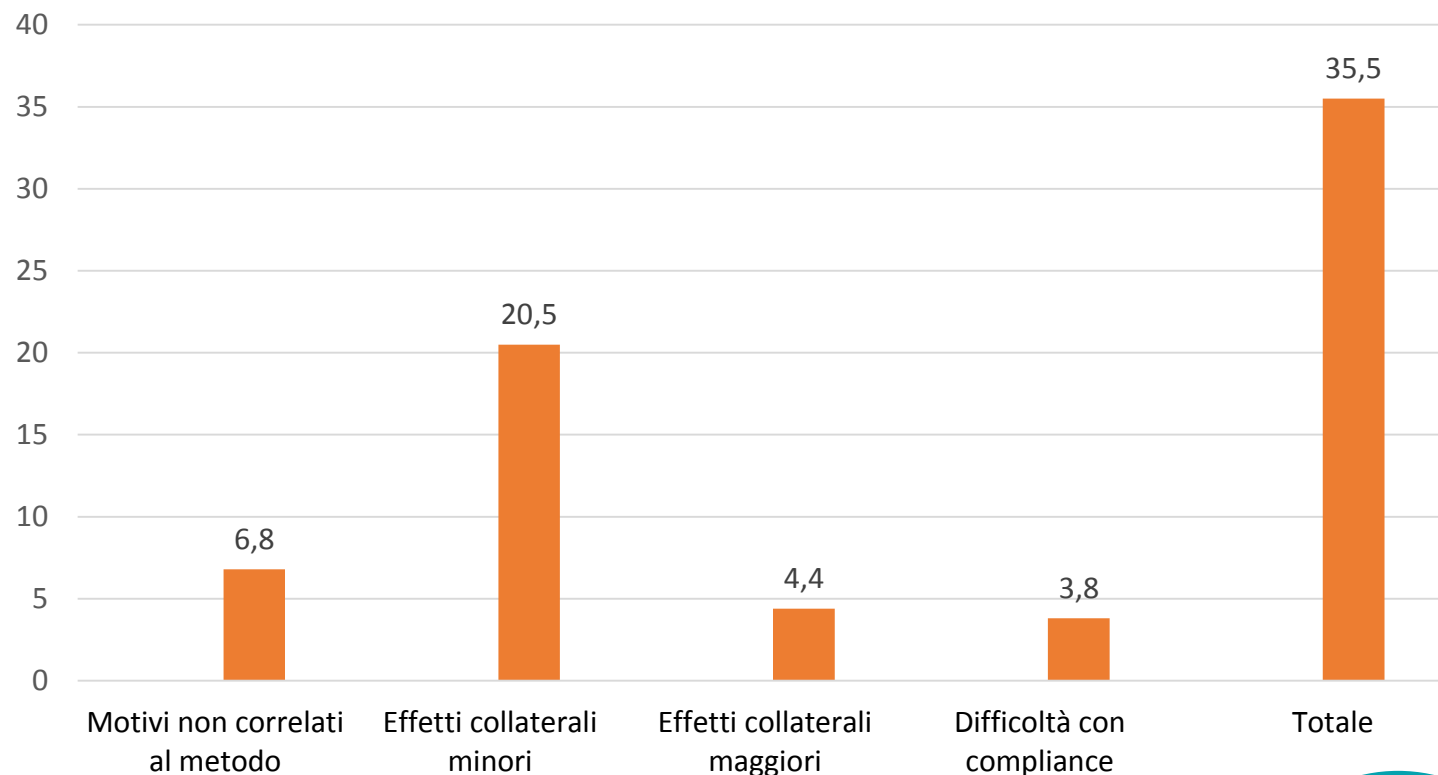
Tipo di contraccettivo e motivi di abbandono analizzati dalle cartelle cliniche delle pazienti.

I contraccettivi ormonali utilizzati includevano pillole contenenti EE (da 35 mcg a 15 mcg) o estrogeni naturali (17 β -estradiolo ed estradiolo valerato). I progestinici presenti nelle formulazioni erano drospirenone, gestodene, clormadinone acetato, dienogest, ciproterone acetato, levonorgestrel, nomegestrol acetato e desogestrel.

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.

Percentuali e cause di abbandono



Abbandono della contraccezione ormonale: dati di uno studio italiano

Per quanto riguarda i **motivi di interruzione non correlati al metodo** si è rilevato che:

- il 2,3% delle donne non riteneva più necessaria la contraccezione
- il 4,6% aveva interrotto il contraccettivo per altri motivi non specificamente correlati al metodo

Gli **effetti indesiderati maggiormente responsabili dell'interruzione** erano:

- sanguinamento irregolare
- aumento ponderale
- cefalea
- disturbi gastrointestinali
- calo della libido.

Le **PAROLE** del **CAMBIAMENTO**

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Abbandono della contraccezione ormonale: dati di uno studio italiano

- Il sanguinamento irregolare è risultato più frequente nelle donne che assumevano pillole contraccettive contenenti 20 mcg di EE rispetto alla formulazione vaginale o contenenti 30 mcg di EE
- L'aumento ponderale era meno frequente con formulazione vaginale e con le pillole contenenti 20 mcg di EE
- La comparsa di cefalea era meno frequente nelle formulazioni contenenti 20 mcg di EE rispetto a quelle contenenti 30 mcg di EE
- Solo il 4,4% delle donne ha interrotto il metodo contraccettivo per effetti collaterali maggiori quali: trombosi venosa profonda, alterazione dei parametri coagulativi, dislipidemia, reazioni allergiche, debolezza e crampi o per motivi medici.

In conclusione, oltre il 35% delle pazienti ha interrotto la contraccezione ormonale, di cui oltre il 28% per mancata compliance o per effetti collaterali correlati al metodo. Gli autori esortano i medici a incoraggiare le pazienti a cercare consigli specialistici prima di interrompere spontaneamente la contraccezione ormonale.

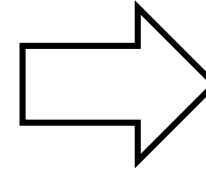
Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Strategie per migliorare l'aderenza alla contraccezione ormonale

Oltre un quinto delle donne che usano la contraccezione ormonale orale interrompe l'assunzione del metodo contraccettivo a causa di effetti indesiderati estrogeno-dose-dipendenti (1)



Nausea

Vomito

Tensione mammaria

Ritenzione idrica

Per incrementare la compliance, nel corso degli anni sono state apportate diverse modifiche ai contraccettivi ormonali

Cambiamento del tipo di estrogeno utilizzato

Riduzione del dosaggio estrogenico

Introduzione di nuove molecole progestiniche

Introduzione di nuovi regimi di somministrazione

vie di somministrazione non orale

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Cosa si vorrebbe dalla miglior contraccezione estroprogestinica oggi

- Eccellente controllo fertilità
- Sicurezza sul piano metabolico
- Assenza di modificazioni delle proprie caratteristiche somatiche
 - peso corporeo
 - distribuzione grasso corporeo
 - pelle
- Assenza di modificazioni del tono dell'umore
- Protezione per patologie oncologiche o non aumento di rischio di patologia oncologica
- Mantenimento massa ossea
- Protezione per MTS

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Quale contraccettione estroprogestinica oggi?

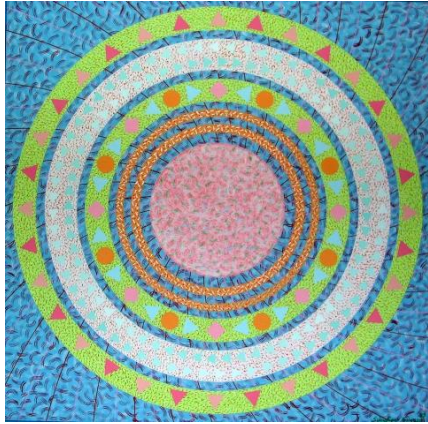
Riduzione del dosaggio estro-progestinico

Basso impatto metabolico

Nuove vie di somministrazione



Il progestinico ideale



Dovrebbe mimare l'azione del progesterone naturale, senza esercitare effetti androgenici e mineralcorticoidi

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccettione orale.



Cambiamento del tipo di estrogeno utilizzato

Il mestranolo è stato sostituito sul finire degli anni '60 dall'etinilestradiolo (EE): l'aggiunta del gruppo etinilico in posizione 17 rende molto più potente l'azione dell'estradiolo grazie alla resistenza alla degradazione della 17 beta idrossilasi, in grado di aumentare la biodisponibilità.

Un'ulteriore cambiamento riguarda l'introduzione nella prima decade del 2000 dell'estrogeno naturale (17beta-estradiolo o E2 e estradiolo valerato o E2V) con lo scopo di ridurre gli effetti collaterali e aumentare l'accettabilità (1,2).

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Ridurre il dosaggio di EE o addirittura sostituire EE con estrogeni naturali in contraccettazione ormonale significherebbe:



Effetti collaterali



Rischio cardiovascolare



Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccettazione orale.




Strategie per migliorare l'aderenza alla contraccezione ormonale

Riduzione del dosaggio estrogenico

Negli anni il dosaggio di EE si è progressivamente ridotto (1-3)

Fine anni '60	150 mcg
Anni '70	50 mcg
Anni '80	30 mcg
Anni '90	20 mcg
Anni '2000	15 mcg



Le più basse dosi di EE (15-20 mcg) sono comunque in grado di assicurare un'ottima soppressione dell'attività ovarica, in quanto sono associate a progestinici con elevata attività antigonadotropica. Tuttavia il dosaggio di EE di 15 mcg in particolare si associa a una maggiore frequenza di disturbi del ciclo (sanguinamento e spotting) rispetto al dosaggio di 20 mcg, una situazione che può compromettere l'accettabilità del metodo contraccettivo (2).

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Strategie per migliorare l'aderenza alla contraccezione ormonale

Nuove molecole progestiniche

Come per gli estrogeni, anche la componente progestinica dei CO ha subito modificazioni in termini di riduzione del dosaggio e di sintesi di nuove molecole

I generazione

- noretisterone
- noretinodrel
- linestrenolo

II generazione

- norgestrel
- evonorgestrel

III generazione

- gestodene
- desogestrel
- norgestimate

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Nuove molecole progestiniche

Gruppi in base a struttura	Classe	Progestinici	Anno di sintesi e/o introduzione nel mercato
Progesterone		Progesterone	1933/1997
Retroprogesterone		Diidrogesterone	1959
Derivato del progesterone		Medrogestone	1964
Derivati 17a-idrossinorprogesterone	Pregnani (C21)	Medrossiprogesterone acetato (MPA)	1957
		Megestrol acetato (MGA)	1959
		Clormadinone acetato (CMA)	1959
		Ciproterone acetato (CPA)	1959
Derivati 17a-idrossinorprogesterone	Norpregnani (C20)	Nomegestrol acetato	1986
		Gestonorone caproato	1973
Derivati 19-norprogesterone	Norpregnani (C19)	Demegestone	1974
		Promegestone	1983
		Nestorone	2001
		Trimegestone	2001
Derivati 19-nortestosterone	Estrani (C18)	Noretindrone	1951
		Noretisterone acetato (NETA)	1951
		Linestrenolo	1961
		Noretinodrel	1957
		Etinodiolo acetato	1967
Derivati 19-nortestosterone	Gonani (C17)	Norgestrel	1966
		Levonorgestrel (LNG)	1966
		Desogestrel	1981
		Etonogestrel	1998
		Gestodene (GSD)	1986
		Norgestimate	1986
		Dienogest (DNG)	1978
Derivati spironolattone		Drospirenone (DRSP)	1976

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



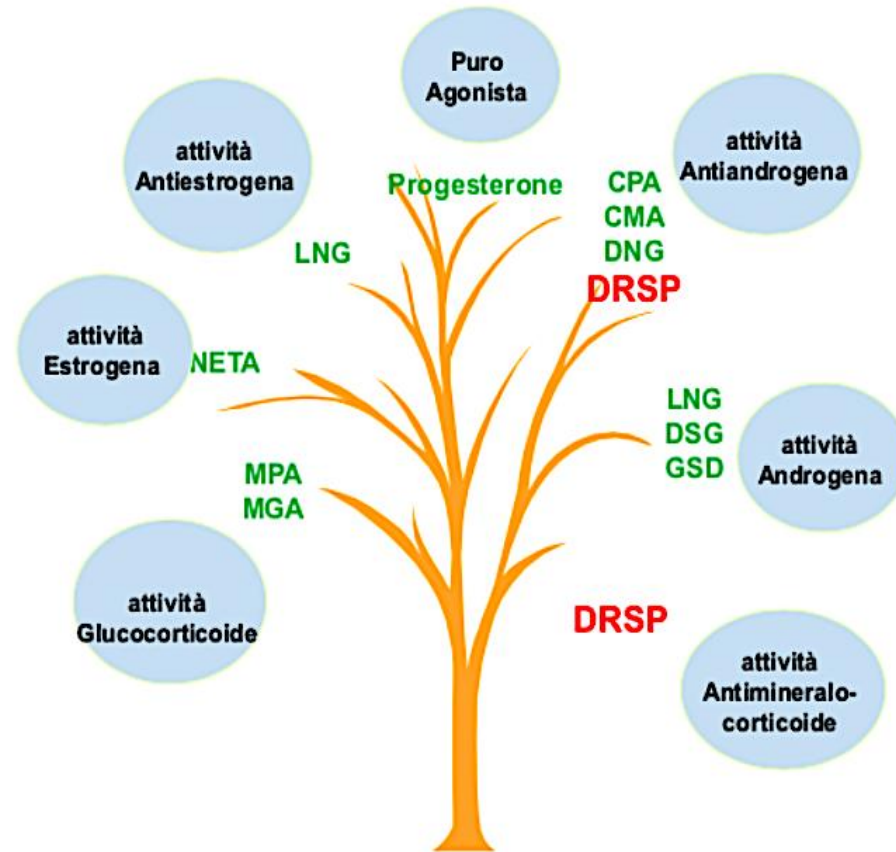
Strategie per migliorare l'aderenza alla contraccezione ormonale

Nuove molecole progestiniche

Negli anni si è soprattutto osservato il perfezionamento della componente progestinica ad attività antiandrogena

I principali rappresentanti di questo gruppo sono rappresentati da

- Ciproterone acetato (CPA)
- Dienogest (DNG)
- Clormadinone acetato (CMA)
- Drospirenone (DRSP)



Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.

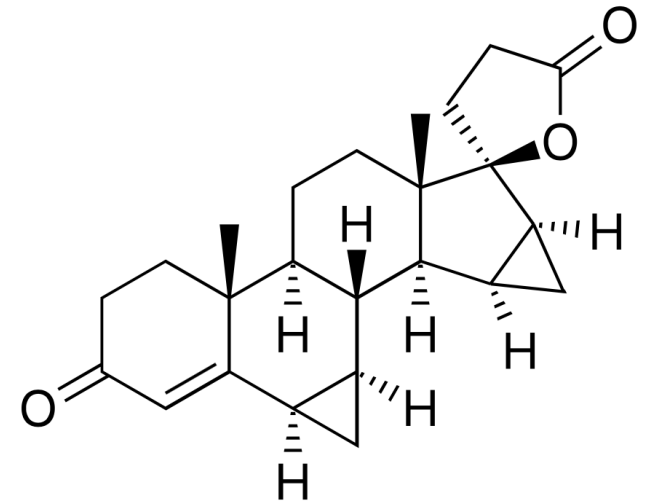


I progestinici di terza generazione e il drospirenone associati agli estrogeni migliorano l'acne, non peggiorano l'irsutismo nelle donne che ne sono affette e hanno un impatto minimo sull'insulina e sul metabolismo glucidico e lipidico, garantendo una maggiore sicurezza da un punto di vista metabolico.

DROSPIRENONE

•DRSP differisce da altri progestinici.

- Derivato del 17 α -spironolattone^{1,2}
- Proprietà progestiniche, antimineralcorticoidi, antiandrogeniche .¹⁻
- Nessuna attività estrogenica, androgenica, glucocorticoide^{1,3,4}
- Profilo farmacologico simile al progesterone naturale^{1,3}



drsp = drospirenone; ¹Krattenmacher R. *Contraception* 2000;62:29–38;

²Oelkers W, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:837–42;

³Muhn P, et al. *Contraception* 1995;51:99–110;

⁴Fuhrmann U, et al. *Contraception* 1996;54:243–51

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Nuove molecole progestiniche

Dienogest (DNG)

Il DNG è un progestinico ibrido che abbina le caratteristiche dei 19 nor derivati con quelle dei C 21 progesterone derivati.

Assenti attività: estrogene, antiestrogene, androgene.

Manifesta attività antiandrogena e ha un minor impatto epatico.

Si caratterizza per l'elevata attività endometriale e per il buon controllo del ciclo in associazione agli estrogeni.

Per queste caratteristiche trova indicazioni oltre che nella contraccezione anche nella terapia dell'endometriosi.

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Vie di somministrazioni non orali

Per migliorare la tollerabilità, la continuità e la comodità di utilizzo sono stati introdotti sistemi di somministrazione innovativi ed alternativi alla via orale, come le vie vaginale, transdermica e sottocutanea.

Queste nuove tecnologie offrono alcuni benefici come:

- utilizzo di bassi dosaggi di EE
- minore fluttuazione plasmatica ormonale,
- assenza di aumento di rischio di sanguinamenti irregolari
- mancanza di metabolismo di primo passaggio epatico.

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Nuovi regimi di somministrazione

I giorni di intervallo nell'assunzione della contraccezione ormonale orale previsti dal tradizionale regime 21+7 rappresentano un periodo potenzialmente associato ad una minore efficacia contraccettiva e alla comparsa di effetti indesiderati. Questa constatazione ha portato allo sviluppo di nuovi regimi contraccettivi che prevedono un uso continuo o esteso, caratterizzati da ottimi profili di sicurezza ed efficacia contraccettiva e migliore aderenza terapeutica (1-4).

L'assunzione continuativa o in "regime esteso" degli estro-progestinici è finalizzata a:

- contraccezione
- eliminazione del disagio associato al flusso mensile con lo schema posologico tradizionale
- minimizzazione del rischio di effetti collaterali da sospensione, quali emicrania mestruale e dismenorrea
- miglioramento dell'aderenza terapeutica

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Nuovi regimi di somministrazione

Il regime esteso 24+4 (24 pillole attive e 4 pillole di placebo), in cui l'intervallo di sospensione viene accorciato da 7 a 4 giorni, si associa a vantaggi significativi ^(4,5):

ottimale soppressione dell'attività ovarica pur in presenza di dosi molto basse di steroidi

riduzione della comparsa di sintomi premenstruali o da caduta di ormoni

miglioramento della compliance grazie all'assunzione giornaliera senza pause

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccezione orale.



Riassunto delle attività di vari progestinici

	Progestagena	Estrogenica	Glucocorticoide	Androgena	Antiandrogena	Antimineralocorticoide
Progesterone	+	-	-	-	(+)	+
Drospirenone	+	-	-	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	-	(+)	-	-
Gestodene	+	-	-	(+)	-	(+)
Norgestimate ^a	+	-	-	(+)	-	-
Desogestel ^b	+	-	-	(+)	-	-
Dienogest	+	-	-	-	+	-
Ciproterone acetato	+	-	(+)	-	+	-

Effetto positivo su acne e cute

Meno sintomi correlati alla ritenzione idrica



^aMetabolita principale levonorgestrel; ^bMetabolita attivo 3-chetodesogestrel; + indica attività; (+) indica un'attività trascurabile a dosi terapeutiche; - indica nessuna attività

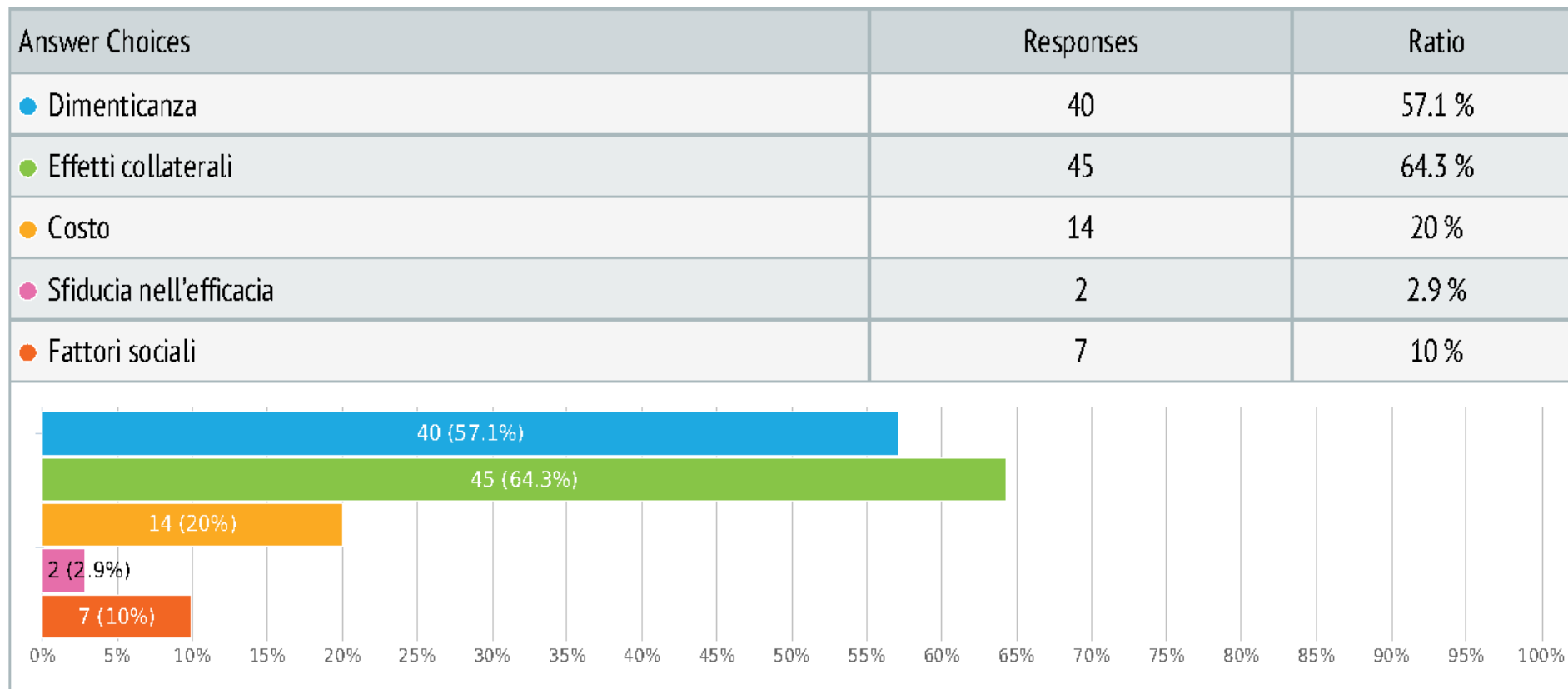
Riprodotta da Krattenmacher (2000) per gentile concessione di Elsevier

Le PAROLE del CAMBIAMENTO

Un nuovo approccio all'aderenza terapeutica in contraccettione orale.

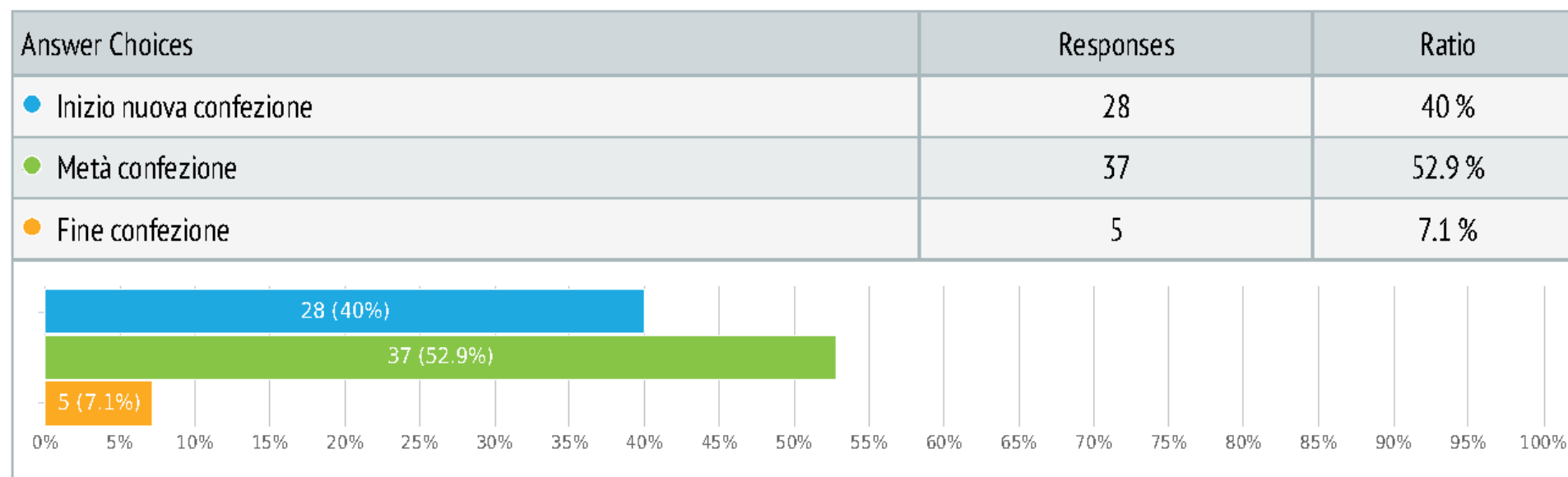
Quali ritieni le principali motivazioni della scarsa aderenza alla terapia?

Multiple choice, answers 70x, unanswered 0x



In caso di dimenticanza quando la donna dimentica maggiormente la pillola?

Single choice, answers 70x, unanswered 0x



In caso di effetti collaterali quali vengono maggiormente indicati?

Multiple choice, answers 70x, unanswered 0x

