

LA CONTRACCEZIONE ORMONALE IN UN ANELLO: PROFILO CLINICO

Cagnacci A., Tirelli A., Cannoletta M., Pirillo D., Volpe A.

*Dipartimento Misto Materno Infantile
Policlinico di Modena*

INTRODUZIONE

Lo studio di nuovi metodi contraccettivi è da sempre considerato un obiettivo di ricerca importante al fine di ottenere formulazioni sempre più tollerabili e di aumentare la compliance da parte delle donne. Per questo i preparati di estro-progestinici orali presentano dosaggi ormonali sempre più bassi e con un minore impatto metabolico. Oltre alla ricerca sui componenti steroidei anche lo studio di diverse vie di somministrazione è altrettanto importante. Infatti l'assunzione di contraccettivi per via orale necessita di un primo-passaggio di metabolizzazione epatica, è soggetta ad interferenze legate all'assorbimento intestinale e può essere influenzata da meccanismi di induzione enzimatica attivati all'interazione di farmaci concomitanti. Inoltre la somministrazione orale per la breve emivita degli steroidi necessita di un attento e corretto utilizzo del farmaco da parte delle donne stesse.

Vie di somministrazione diverse dovrebbero rappresentare un'importante alternativa nella scelta di un contraccettivo da parte di medici e pazienti, ma le proposte contraccettive ormonali per via non orale introdotte in passato, quali impianti e forme iniettabili non hanno riscontrato

un grande successo a causa degli effetti collaterali: scarso controllo del ciclo o difficoltoso ritorno alla fertilità. Una nuova via di somministrazione è rappresentata da un anello vaginale da poco disponibile in Italia, di cui molti studi hanno già valutato il profilo clinico.

FARMACOCINETICA

Il nuovo contraccettivo combinato per via vaginale, NuvaRing, è un anello di vinil-etilene acetato (EVA) del diametro di 54 mm e dello spessore di 4 mm la cui flessibilità ne consente l'inserimento e la rimozione da parte delle pazienti stesse. Viene utilizzato per 3 settimane consecutive con un intervallo libero di 1 settimana, con un rilascio giornaliero della dose di 15 mcg di etinil-estradiolo e di 120 mcg di etonogestrel, il metabolita attivo del desogestrel.

Il profilo farmacocinetico è stato caratterizzato mediante uno studio randomizzato in doppio cieco di confronto fra NuvaRing ed un contraccettivo orale (CO) contenente 30 mcg di etinil-estradiolo e 150 mcg di desogestrel da cui è risultato che l'etinil-estradiolo (EE) e l'etonogestrel (ENG) vengono rapidamente assorbiti per via vaginale raggiungendo entro 24 ore livelli

plasmatici sufficienti ad inibire l'ovulazione. Tali livelli sono mantenuti costanti durante le tre settimane di utilizzo. Inoltre è emerso che i livelli sierici massimi di EE sono stati del 30% rispetto a quelli osservati nel CO, mentre la biodisponibilità è risultata simile nelle due somministrazioni, perciò l'esposizione estrogenica con NuvaRing è stata effettivamente dimezzata rispetto al CO. L'esposizione progestinica dei due contraccettivi è stata sovrapponibile poiché ai più bassi livelli sierici di ENG, circa il 40% rispetto al DSG contenuto nel CO, è stata associata una più elevata biodisponibilità (rispettivamente 102.9 % vs 79.2%), poiché l'ENG è il metabolita attivo dello stesso DSG. È molto importante segnalare inoltre che la somministrazione vaginale di estro-progestinici evita le fluttuazioni plasmatiche che caratterizzano la somministrazione orale (1).

EFFICACIA CONTRACCETTIVA

L'efficacia contraccettiva di NuvaRing è stata valutata tramite uno studio (2) condotto per un anno in un numero totale di 12.109 cicli che ha riportato 6 gravidanze durante il trattamento con un indice di Pearl di 0.65 (0.24-1.41). Alcune pazienti durante lo studio avevano presentato delle violazioni di protocollo cosicché l'indice di Pearl modificato su 9.880 cicli risultava di 0.4 (0.08-1.16), sovrapponibile a quello dei contraccettivi orali combinati (3).

Un più ampio studio condotto su un numero complessivo di 23.298 cicli ha riportato un indice di Pearl corretto per protocollo di 0.77 (0.37-1.40), dimostrando così un'elevata efficacia contraccettiva (4).

L'inibizione dell'ovulazione è il principale meccanismo in grado di assicurare l'azione contraccettiva; in uno studio cross-over, randomizzato su 16 pazienti, di confronto fra NuvaRing ed un CO contenente 30 mcg di etinilestradiolo e 150 mcg di desogestrel sono state effettuate diverse misurazioni per la valutazione della soppressione ovarica: diametro follicolare,

concentrazioni sieriche di FSH, 17 β -estradiolo, progesterone, LH e spessore endometriale. È risultato che i livelli plasmatici di estradiolo rimangono sotto il valore di 49.9 pmol/l, il diametro follicolare, valutato ecograficamente, è inferiore a 5-7.3 mm ed anche le basse concentrazioni sieriche di progesterone (< 2.9 nmol/l) confermano l'assenza dell'ovulazione e del picco di LH. Da questi risultati è emerso che nessuna delle pazienti incluse ha presentato un'ovulazione e che la soppressione ovarica è stata sovrapponibile nei due trattamenti contraccettivi. In particolare lo sviluppo follicolare, i livelli di estradiolo e di progesterone alla 3^o settimana di utilizzo di NuvaRing sono sovrapponibili a quelli osservati al 21^o giorno di assunzione del CO (5).

È molto importante segnalare che questo metodo contraccettivo è in grado di assicurare un rapido ritorno alla fertilità dopo la sua sospensione. È stato osservato che dopo l'utilizzo di 2 cicli di NuvaRing in 15 donne, alla sospensione del trattamento, dopo 3 giorni dalla rimozione dell'anello si ha un primo picco di FSH che sarà seguito da un altro piccolo picco ed un picco di LH dopo 17 giorni. L'incremento delle gonadotropine è accompagnato da un innalzamento dei livelli di estradiolo e da un aumento del diametro follicolare, che risulta in un'ovulazione in media dopo 19 giorni dalla rimozione dell'anello vaginale (6).

CONTROLLO DEL CICLO

I contraccettivi ormonali a basso dosaggio possono presentare come effetto indesiderato delle irregolarità mestruali che possono ridurre la compliance d'utilizzo da parte delle pazienti.

Un'ampio studio di valutazione dell'efficacia e dell'accettabilità su 23.298 cicli di trattamento con NuvaRing ha mostrato una buona capacità di controllo del ciclo, manifestando un flusso mestruale da sospensione (withdrawal bleeding) nel 98.5% dei cicli e un'incidenza di irregolarità mestruali solo nel 5.5% dei cicli (4). Un al-

tro studio ha dato risultati simili, mostrando irregolarità mestruali solo nel 2.6-6.4% dei cicli ed un regolare withdrawal bleeding nel 97.9-99.4% dei cicli (2).

Da un confronto fra l'anello vaginale ed un contraccettivo orale contenente 30 mcg di etinil-estradiolo e 150 mcg di levonorgestrel condotto su 250 donne, si è osservato che l'incidenza di irregolarità mestruali nel gruppo di donne con NuvaRing era inferiore al 5%, mentre nel gruppo con contraccettivo orale era variabile fra il 5.4% e il 38.8%. Al contrario l'insorgenza del regolare flusso mestruale atteso nella settimana di sospensione è stata significativamente più alta nelle gruppo con NuvaRing (7).

Pertanto si può affermare che NuvaRing, pur essendo un contraccettivo a basso dosaggio, complessivamente è in grado di assicurare un ottimo controllo del ciclo.

TOLLERABILITÀ

Gli studi di valutazione dell'efficacia dell'anello vaginale hanno considerato anche gli eventuali effetti indesiderati che condizionano la tollerabilità e l'accettabilità di questo nuovo metodo contraccettivo.

Nello studio di Roumen (2) sono state incluse 1.145 donne per un periodo di 13 cicli di trattamento; complessivamente meno del 30% delle pazienti hanno interrotto lo studio prematuramente. Circa la metà delle sospensioni erano legate alla perdita della volontà di contraccezione, perciò solo il 15.1% hanno sospeso l'utilizzo di NuvaRing a causa dell'insorgenza di effetti indesiderati. In particolare gli eventi maggiormente riscontrati sono stati: fastidio dovuto all'anello vaginale (2.6%), cefalea (2.1%), disturbi vaginali (1%) e nausea (1%). L'incidenza complessiva degli eventi indesiderati e l'interruzione prematura del protocollo, circa il 15%, è stata pressoché sovrapponibile in un altro studio condotto da Dieben (4) dove gli eventi riportati sono stati: fastidio

dovuto all'anello vaginale (2.5%), cefalea (1.3%), labilità emotiva (1.2%), vaginiti (0.7%), leucorrea (0.6%).

L'aumento di peso corporeo viene percepito da molte donne come uno dei maggiori effetti indesiderati legati all'uso di contraccettivi ormonali e rappresenta frequentemente una ragione di interruzione. Lo studio di Roumen ha segnalato un lieve aumento di peso durante i 13 cicli di trattamento (0.43 ± 3.35 kg), ma tale differenza non significativa si riscontra normalmente anche nelle donne che non fanno uso di contraccettivi. Anche i risultati di Dieben mostrano un incremento medio pari a 0.84 kg sul peso corporeo basale di tutti i soggetti dopo un anno di trattamento.

Analogamente gli stessi studi non hanno riportato modificazioni clinicamente significative sui valori diastolici e sistolici della pressione arteriosa, sulla frequenza cardiaca e sugli esami ematochimici.

Per quando riguarda le modificazioni locali a livello della cervice uterina i risultati dei prelievi cervicali hanno dato una citologia regolare alla visita basale e alla visita di fine trattamento nel 96.6% (2) o nel 97.2% (4) delle donne arruolate negli studi. Le modificazioni della citologia cervicale da normale ad un Papanicolaou (PAP) IIIa sono state nel 1.9% dei casi, ad un PAP IIIb nel 0.2% e ad un PAP IV nello 0.1% dei casi. Al contrario 6 donne con un PAP test di grado IIIa che avevano iniziato comunque il trattamento nonostante l'esclusione dal protocollo hanno avuto una normalizzazione della citologia durante lo studio (2). Anche nello studio condotto su 2.322 donne, 33 pazienti hanno avuto una modificazione della citologia da normale ad un PAP IIIa dopo un anno di trattamento con NuvaRing, mentre 8 delle 11 donne con PAP IIIa iniziale hanno avuto una normalizzazione del reperto citologico (4).

Pertanto si può concludere che non è l'utilizzo dell'anello vaginale a determinare particolari modificazioni della citologia cervicale, poiché molto frequentemente la popolazione generale

presenta degli shift spontanei del grado citologico, i quali vengono rilevati attraverso i prelievi citologici che vengono eseguiti in modo seriato durante i protocolli.

La contemporanea somministrazione per via vaginale del contraccettivo e di terapie anti-micotiche potrebbe determinare interazioni farmacologiche; da uno studio cross-over randomizzato è emerso che co-somministrazione vaginale di queste due terapie determina un lieve incremento nell'esposizione sistemica di ENG e di EE, con un effetto più pronunciato con la formulazione anti-micotica in ovuli rispetto alla crema vaginale. Il lieve aumento dei livelli sierici ormonali non compromette però l'efficacia e la tollerabilità di NuvaRing (8).

CONCLUSIONI

L'anello vaginale a rilascio giornaliero di 15 mcg di etinil-estradiolo e di 120 mcg di etonogestrel si prospetta come un metodo contraccettivo efficace, il cui profilo farmacologico ne consente l'utilizzo sicuro su un'ampia popolazione. L'impatto metabolico risulta essere molto basso grazie al ridotto contenuto ormonale e alla via di somministrazione che evita il primo passaggio epatico assicurando comunque livelli plasmatici costanti.

La tollerabilità e l'accettabilità da parte delle donne di questo metodo contraccettivo è molto elevata, soprattutto per la bassa incidenza di effetti indesiderati e per l'ottimo controllo del ciclo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) TIMMER C.J., MULDER T.M.T.: *Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl-estradiol released from a combined contraceptive vaginal ring*. Clin. Pharmacokinet. 2000; 39: 233-242.
- 2) ROUMEN F.J.M.E., APTER D., MULDER T.M.T., DIEBEN T.O.M.: *Efficacy, tolerability and acceptability of a novel vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol*. Hum. Reprod. 2001; 16: 469-475.
- 3) NEWTON J.R.: *Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestogens*. Hum. Reprod. Update 1995; 1: 231-263.
- 4) DIEMEN T.O.M., ROUMEN F.J.M.E., APTER D.: *Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring*. Obstet. Gynecol. 2002; 3: 585-593.
- 5) MULDER T.M.T., DIEBEN T.O.M.: *Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition*. Fertil. Steril. 2001; 75: 865-870.
- 6) MULDER T.M.T., DIEBEN T.O.M., COELINGH BENNINK H.J.T.: *Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring*. Hum. Reprod. 2002; 17: 2594-2599.
- 7) BJARNADOTTIR R.I., TUPPURAINEN M., KILLICK S.R.: *Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 186: 389-395.
- 8) VERHOEVEN C.H.J., VAN DEN HEUVEL M.W., MULDER T.M.T., DIEBEN T.O.M.: *The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-mediation*. Contraception 2004; 69: 129-132.