

Benefici non contraccettivi e possibilità terapeutiche della contraccezione ormonale

Position Paper 2013

Introduzione

I contraccettivi ormonali combinati sono utilizzati in prima istanza per evitare la gravidanza indesiderata e questo rimane il loro più grande e primario beneficio terapeutico, con un'efficacia elevata.

In aggiunta a questo però, sono stati messi in evidenza (1) molti altri benefici extra-contraccettivi e vere e proprie possibilità di utilizzo a scopo terapeutico in particolari malattie e condizioni cliniche (Figura 1).

Questo documento riassume come l'utilizzo del contraccettivo ormonale combinato vada ad influenzare positivamente la morbosità e la mortalità da alcune patologie (benefici extra-contraccettivi) e come possa essere utilizzato per trattamenti farmacologici specifici (possibilità terapeutiche) tenendo presente che malgrado i molti impieghi terapeutici ormai consolidati, con l'esclusione di pochissime eccezioni, l'impiego terapeutico della pillola è sempre off label.

1. Benefici extra-contraccettivi

Morbosità oncologica

Gli studi riguardanti la relazione fra rischio di cancro ed utilizzo di contraccettivi ormonali sono complicati da molteplici fattori confondenti quali: il picco di incidenza della maggioranza dei tumori si localizza ad un'età più avanzata con un lungo intervallo dal primo e dall'ultimo utilizzo del contraccettivo, l'utilizzo di molteplici formulazioni ormonali durante la vita di una donna, la differente composizione e l'evoluzione delle formulazioni estrogeniche ed altri fattori confondenti (numero di gravidanze, allattamento, età alla prima gravidanza, numero di partners, uso di metodi barriera etc.).

Vi sono però consolidati dati epidemiologici che dimostrano l'attività protettiva degli estrogeni su alcuni tumori (2).

Carcinoma dell'ovaio

La più grande meta-analisi degli studi sull'argomento (3) che include dati su 23,257 casi e 87,303 controlli dimostra un rischio di carcinoma ovarico significativamente ridotto di circa il 27% nelle utilizzatrici di contraccettivo orale.

Aggiustando per i fattori confondenti, il rischio relativo diminuisce del 20% per ogni 5 anni di utilizzo.

L'esatto meccanismo di protezione non è stato del tutto chiarito: l'inibizione dell'ovulazione, la soppressione dei livelli di gonadotropine, l'effetto diretto del progestinico e la riduzione della mestruazione retrograda potrebbero avere un ruolo. La riduzione del rischio si mantiene per più di 30 anni dalla sospensione. Quindi la protezione si mantiene anche nell'età in cui l'incidenza del tumore è più alta. Tale effetto si manifesta per tutti i tipi istologici di carcinoma epiteliale ovarico maligni e borderline, ad eccezione dell'istotipo mucinoso.

L'effetto di protezione da carcinoma ovarico è talmente importante che, considerata l'elevata mortalità da tale tumore e il mai definitivamente dimostrato aumento di rischio per tumore mammario, è stato proposto l'utilizzo del contraccettivo ormonale a scopo profilattico anche nelle portatrici di mutazioni BRCA 1/2 ancora desiderose di prole e/o che non accettano la salpingo-ovariectomia preventiva (4).

Carcinoma endometriale

Esistono solide evidenze che dimostrano che l'utilizzo del contraccettivo ormonale riduca il rischio di carcinoma endometriale di circa il 50%. L'effetto protettivo aumenta all'aumentare della durata d'uso e persiste per più di 20 anni dopo la sospensione e durante la post-menopausa, periodo di maggior incidenza di tale neoplasia (5). Tale effetto vale per tutti i maggiori sottotipi istologici di carcinoma endometriale.

Carcinoma colon-rettale

La meta-analisi di tutti gli studi caso-controllo e di coorte pubblicati sull'argomento dimostra nelle utilizzatrici di contraccettivo orale un significativo calo del rischio per carcinoma colon-rettale di circa il 18%, rispettivamente con RR di 0.85 (95%CI: 0.79-0.83) per il colon e 0.80 (95%CI: 0.70-0.92) per il retto (6). L'effetto sembra aumentare all'aumentare della durata d'uso e al diminuire degli anni dall'ultimo utilizzo.

Morbosità da altre cause

Salute ossea

I contraccettivi ormonali combinati probabilmente non hanno un significativo effetto su BMD e rischio di fratture di donne normopeso in età riproduttiva. L'effetto benefico diventa invece più evidente in donne normopeso con oligo-amenorrea ed ipoestrogenismo (5).

Mortalità

Bilancio mortalità da causa oncologica

Un ampio studio di coorte condotto fra i medici di medicina generale britannici con un follow up di 36 anni non ha constatato rischio aumentato di morte per qualsiasi tipo di tumore nelle utilizzatrici di contraccettivi orali, anzi è stata trovata una significativa diminuzione del rischio del 12% (RR 0.88 95%CI:0.88-0.94) (7).

Mortalità da tutte le cause

Tutti gli ampi studi prospettici sul tema non hanno evidenziato tassi di mortalità da tutte le cause, comprese le malattie cardiovascolari, più elevati nelle donne che avevano utilizzato contraccettivi ormonali rispetto ai controlli (8-10).

Al contrario i due più recenti trials, sia il Royal College of General Practitioners (RCGP) (9) che l'Oxford-Family Planning Association (10), hanno constatato un effetto protettivo con un calo della mortalità da tutte le cause di circa il 12%.

2. Possibilità terapeutiche

L'estro-progestinico rappresenta un'arma terapeutica fra le più importanti e versatili a disposizione del clinico nella donna in età riproduttiva in molteplici patologie (Tabella 1) che considereremo singolarmente.

Endometriosi

L'endometriosi è una patologia che affligge fino al 10 % delle pazienti in età riproduttiva (11). Una paziente con endometriosi deve essere trattata con estro-progestinici o progestinici per tutto il tempo in cui non desidera una gravidanza. L'intervento chirurgico deve essere riservato solo in caso di precise indicazioni. Dopo intervento chirurgico per endometriosi infatti è descritta una percentuale di recidiva di circa il 10% all'anno per i primi 5 anni.

La pillola estro progestinica è considerata un trattamento medico a lungo termine dell'endometriosi per il sollievo dell'intenso dolore pelvico cronico che questa patologia causa ed il miglioramento della qualità di vita delle pazienti (12).

Tale tipo di trattamento presenta infatti ottima tollerabilità, minimi effetti metabolici ed un basso costo. Inoltre si è dimostrato che l'utilizzo post-chirurgico della pillola si associa ad un minor tasso di recidive ovariche di malattia e di dolore, soprattutto utilizzando regimi continuati (13).

Segni di androgenizzazione (seborrea, acne, irsutismo)

I contraccettivi orali combinati riducono i segni di androgenizzazione inibendo la produzione androgenica delle ovaie ed innalzando la produzione di SHBG che diminuisce la biodisponibilità degli androgeni circolanti su peli e ghiandole sebacee.

Esiste l'evidenza scientifica che i contraccettivi orali sono efficaci nel ridurre lesioni infiammatorie e non infiammatorie dell'acne facciale, anche se esistono pochi dati sul confronto fra i diversi tipi di progestinico e con altri trattamenti disponibili (14).

Flussi mestruali abbondanti

Durante il trattamento con la pillola estro-progestinica l'endometrio dimostra una più bassa proliferazione ghiandolare ed è generalmente più sottile rispetto ad un normale ciclo ovulatorio con una riduzione della perdita mestruale.

Si è dimostrata una riduzione del flusso di circa il 50% nei sanguinamenti mestruali eccessivi (> 80 ml) (4), con un beneficio in termini di anemia sideropenica e ricorso ad isterectomie. Quando indicato la mestruazione può essere minimizzata o

eliminata con l'utilizzo di efficaci regimi estesi di contraccezione ormonale(15),le formulazioni con estrogeni naturali dovrebbero avere una maggiore efficacia anche se non vi sono trials di confronto.

Dismenorrea

Nella paziente con dolore mestruale che desidera anche un controllo delle nascite con un trattamento contraccettivo, la pillola combinata deve rappresentare il trattamento di prima scelta. Una recente meta-analisi sull'argomento (16) prende in considerazione dieci Trials Randomizzati Controllati (RCT) di cui sei che comparano differenti formulazioni di contraccettivo con placebo e quattro che comparano differenti formulazioni fra di loro; non ci sono studi che comparino il contraccettivo con il FANS. Si conclude che sia le basse che le medie dosi di estrogeni sono più efficaci del placebo. Non c'è evidenza di una differenza significativa fra i diversi progestinici, anche se quelli di terza generazione sembrano più efficaci.

Sindrome premestruale (PMS) / Disordine disforico premestruale (PMDD)

La sindrome premestruale scompare durante la soppressione del ciclo ovarico (per esempio durante l'amenorrea ipotalamica, l'allattamento e la gravidanza); tuttavia i contraccettivi ormonali sono stati prescritti per circa 40 anni a donne con sindrome premestruale senza capire esattamente cosa aspettarsi in termini di cambiamento nella durata e severità dei sintomi. Esiste l'evidenza scientifica dell'efficacia di un estroprogestinico, non esistono trials di confronto ben condotti con varie combinazioni estro-progestiniche (16).

Temi dibattuti

Cisti ovariche benigne

Siccome i contraccettivi orali sono associati ad un ridotto rischio di tumore dell'ovaio, è stato suggerito che riducessero anche il rischio di cisti ovariche benigne. Ciò non sorprende molto dal momento che inibiscono l'ovulazione (5). Tuttavia non esiste evidenza che tale trattamento possa prevenire il loro sviluppo (18).

Fibromi uterini

Nonostante primissimi studi che riportavano un diminuito rischio di fibromi nelle utilizzatrici di contraccettivo orale (19), tale effetto non è stato mai più stato dimostrato. Recenti studi non hanno trovato associazione fra utilizzo di contraccettivi orali e volume dei fibromi (20). Nonostante ciò i contraccettivi orali grazie alla loro azione sull'endometrio possono essere utilizzati per trattare il dolore e l'ipermenorrea che dai fibromi possono derivare (1).

Tabella 1

Benefici non contraccettivi accertati in termini di morbosità oncologica.

Tumori
Carcinoma ovarico (tutti gli istotipi anche borderline, escluso mucinoso)
Carcinoma endometriale (tutti gli istotipi)
Carcinoma colon-rettale

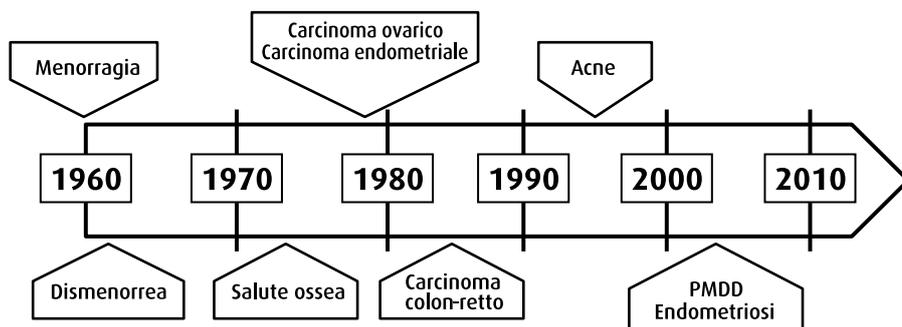
Tabella 2

Possibilità terapeutiche con evidenze scientifiche.

Principali patologie
Endometriosi
Segni di androgenizzazione (seborrea, acne, irsutismo)
Flussi mestruali abbondanti
Dismenorrea
Sindrome premestruale (PMS)/ Disordine disforico premestruale (PMDD)

Figura 1

Cronologia dell'identificazione dei benefici extra-contraccettivi e delle possibilità terapeutiche.



Referenze

1. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: establishes and emerging noncontraceptive health benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2011.
2. Jennifer M. Gierisch, Remy R. Coeytaux, Rachel Peragallo Urrutia, et al. Oral contraceptive use and risk of breast,cervical,colorectal,and endometrial cancers:a systematic review.*Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2013;22:1931-1943
3. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371:303-314
4. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50
5. The ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* 2005;11:513-25
6. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:489-98
7. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of OC: cohort data from the RCGP's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651
8. Colditz GA.Oral contraceptives use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Inter Med* 1994;120:821-6
9. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners'Oral Contraception Study. *BMJ* 2010;340:c297
10. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010;82:221-229
11. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:177-200
12. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90:5260-9
13. Seracchioli R, Mabrouk M; manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A, Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729-35
14. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE.Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *The Cochrane Collaboration* 2009;8:CD004425
15. Sulak PG, Carl J, Gopalakirshnan I, Coffee A, Kuhl TJ. Outcomes of extended oral contraceptive regimens with a shortened hormone free interval to manage breakthrough bleeding. *Contraception* 2004;70:281-287
16. Wong CL, Farquhar C, Robert H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. *The Cochrane Collaboration* 2009;7:CD002120
17. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *The Cochrane Collaboration* 2009;15:CD006586
18. The ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001;16:1527-35
19. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case control study. *Obstet Gynecol* 1988;72:853-57
20. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004;159:113-123