

CORSO FAD ECM

L'aderenza terapeutica nella contraccezione ormonale

ONLINE DAL 10 GIUGNO AL 31 DICEMBRE 2019

22,5

CREDITI
ECM



Informazioni generali sul corso

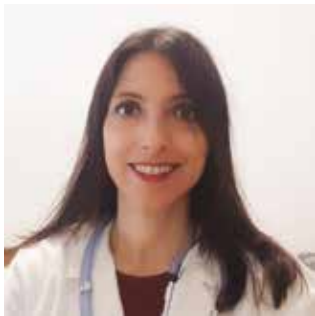
Il Corso FAD è fruibile sul sito www.ecmclub.org

È stato accreditato per la categoria di Medico Chirurgo specializzato in Ginecologia e Ostetricia, Medicina generale (Medico di famiglia) e Farmacista e sono stati attribuiti 22,5 crediti ECM. Una volta visionati online i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari direttamente sul sito e successivamente potrà scaricare l'attestato ECM. Il materiale didattico del Corso è disponibile in versione PDF.

L'aderenza terapeutica nella contraccezione ormonale

A livello internazionale il concetto di “aderenza alla terapia” definisce la misura in cui il paziente si attiene al regime terapeutico prescritto dal medico, sia in termini di quantità (posologia corretta) che di durata di assunzione (persistenza della cura). Il mancato rispetto di questa “alleanza terapeutica” costituisce un aspetto importante della gestione clinica nel medio e lungo periodo, sia nel trattamento delle patologie sia nell'ambito della prevenzione. Per esempio, nell'ambito della contraccezione ormonale l'utilizzo scorretto del trattamento farmacologico prescritto espone al rischio di gravidanze indesiderate, riduce i benefici terapeutici non contraccettivi di queste molecole e aumenta numero e intensità degli effetti collaterali. La mancata aderenza, intenzionale o non intenzionale, è un fenomeno diffuso:

secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'aderenza alle terapie a lungo termine nei Paesi sviluppati non supera oggi il 50% e, nei Paesi in via di sviluppo, è addirittura inferiore. La scarsa osservanza delle terapie farmacologiche soprattutto di lunga durata è influenzata da numerosi elementi, rappresentati da fattori socio-economici ed organizzativi, dal tipo di malattia, dalle caratteristiche del farmaco prescritto (per esempio, le modalità di assunzione) e da alcuni aspetti legati al paziente stesso, come l'età e livello culturale. In questo corso si analizza il concetto di aderenza terapeutica nell'assunzione dei contraccettivi ormonali, prendendo in considerazione le cause della scarsa osservanza del regime prescritto e le possibili strategie per migliorare la compliance del trattamento.



AUTORE DEL CORSO

Dr.ssa Dora Caterina Pultrone

Laureata in Medicina e Chirurgia con specializzazione in Ginecologia e Ostetricia - Diploma Master di II Livello in Medicina Estetica

PROGRAMMA DEL CORSO

Modulo 1

Il concetto di aderenza terapeutica

Modulo 2

I contraccettivi ormonali

Modulo 3

La compliance dell'uso dei contraccettivi ormonali

FIGURE PROFESSIONALI ACCREDITATE

Medici chirurghi

Ginecologia e Ostetricia, Medicina Generale

Farmacisti

Farmacia Ospedaliera, Farmacia Territoriale

Il concetto di aderenza terapeutica

La medicina attuale è basata sull'evidenza e pone molta importanza all'attuazione di programmi volti a migliorare la qualità delle cure: in questo contesto un ruolo fondamentale viene svolto dalla corretta ed appropriata prescrizione dei farmaci raccomandati dalle linee guida.⁽¹⁾ Il miglioramento di tutti gli aspetti relativi alle terapie farmacologiche rappresenta infatti un indicatore della buona qualità dell'assistenza sanitaria.⁽²⁾ Il presupposto indispensabile per ottenere buoni risultati clinici è che il paziente sia aderente alla terapia prescritta in termini di dosaggio, numero di farmaci da assumere nella giornata e durata del trattamento. Molti studi infatti dimostrano come il maggiore ostacolo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici sia la scarsa aderenza alle prescrizioni mediche, soprattutto in caso di terapie croniche.

Nella relazione del 2003 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha affermato infatti che «aumentare l'efficacia di adesione alla terapia potrebbe avere un impatto maggiore sulla salute più di qualsiasi miglioramento medico specifico». La corretta osservazione della prescrizione medica gioca un ruolo importante per il successo dell'intervento terapeutico influenzando positivamente sullo stato di salute e riducendo i costi sanitari.

La scarsa aderenza esercita una duplice influenza sull'economia sanitaria, come conseguenza di aumento di mortalità e morbilità e del costo di una prescrizione non efficace. Si è calcolato che la scorretta osservanza dei regimi terapeutici sia responsabile di 194.500 morti all'anno in Europa e che costi circa 125 miliardi di euro/anno in Europa e 300 miliardi di dollari/anno negli Stati Uniti.⁽³⁾

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'aderenza terapeutica come **“il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante”**. Si fa riferimento al comportamento dei pazienti nei confronti delle indicazioni terapeutiche poste dal medico in sede di visita. L'aderenza è osservata quando i pazienti rispettano tutte le indicazioni del curante

e assumono i farmaci secondo le esatte modalità previste dalla prescrizione.

Con il termine “prescrizione terapeutica” non si intendono solo le terapie farmacologiche ma anche tutte le indicazioni relative alla dieta e allo stile di vita.⁽⁴⁾

Il comportamento del paziente nei confronti della prescrizione riguarda:

- l'assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico (**rispetto della posologia corretta**)
- la prosecuzione della cura per tutto il periodo di tempo consigliato dal medico (**persistenza terapeutica**)

I due aspetti possono essere disgiunti, infatti il paziente può essere persistente nella cura (prosegue la cura per tutta la durata di trattamento prevista), ma non-aderente (assume il farmaco in dosi inferiori al dovuto).

Nella letteratura scientifica anglosassone i termini “compliance” ed “adherence” vengono utilizzati come sinonimi ma in realtà presentano due diversi significati.

La **“compliance”** è classicamente definita come il grado di coincidenza tra il comportamento del paziente e le prescrizioni mediche. Sebbene il termine sia comunemente utilizzato in campo medico e nella letteratura farmaceutica, esso è stato criticato perché ha una connotazione negativa in termini di rapporto medico-paziente. Indica infatti un'**asimmetria decisionale** tra il medico, che pone indicazione al trattamento, e il paziente, che deve attenersi alle prescrizioni avendo la piena responsabilità dell'efficacia della cura. In questo caso il piano di trattamento non è basato su un'alleanza terapeutica e il paziente deve seguire passivamente le indicazioni del curante.

Al contrario il termine **“adherence”** identifica **il ruolo attivo del paziente e la sua partecipazione al trattamento**. Viene sottolineato il concetto di scelta del paziente, la responsabilità della cura è condivisa tra quest'ultimo e il medico, che deve fornire istruzioni chiare sui farmaci.

Proprio il concetto di aderenza alla terapia sottolinea il cambiamento avvenuto negli ultimi venti anni relativo al rapporto tra medico e paziente. Gradualmente si è passati da una visione oggettiva, centrata sul medico, sui segni clinici e sugli effetti del farmaco, ad una visione centrata sul paziente, sulla sua partecipazione alle scelte terapeutiche e soddisfazione per la cura.⁽⁵⁾

Ultimamente si sta introducendo anche un nuovo termine, “concordanza”, basato sul concetto che l'alleanza terapeutica tra medico e paziente è un processo di negoziazione, con pieno rispetto delle esigenze di entrambi.

Quando si parla di aderenza terapeutica ci si riferisce ad un patto tra medico e paziente, frutto di un dialogo al termine del quale si stabilisce un progetto terapeutico (mutual decision making).

Per stabilire questa alleanza è necessario che il paziente venga coinvolto nel programma di cura e per questo è necessario che:

- venga **correttamente informato** circa l'indicazione, il tipo di terapia, la sua durata, i rischi, gli effetti collaterali
- **sia messo nelle condizioni di prendere decisioni concordate con il curante** per migliorare il proprio stato di salute

La qualità della relazione terapeutica tra medico e paziente è un importante determinante nell'adesione al trattamento e deve basarsi sulla fiducia e sull'abilità di entrambe le parti.

La non-aderenza terapeutica

La mancanza di aderenza alla terapia è un fenomeno di vasta portata che investe tutti gli ambiti della medicina, con notevoli conseguenze per il singolo paziente e la comunità.

Infatti è causa di un aumento dei costi sanitari come conseguenza di:

- spreco di risorse (acquisto di farmaci non utilizzati)
- ridotta efficacia del trattamento
- aumento degli accessi al SSN per l'aggravarsi della patologia
- costo di gestione delle complicanze
- effetto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e sulla loro produttività sociale

Non si tratta quasi mai di un fenomeno del “tutto o nulla” ma può includere diverse situazioni: errori nel dosaggio o nella frequenza di assunzione,

omissioni parziali o totali della terapia per diversi periodi di tempo, completa interruzione del trattamento (mancata persistenza o discontinuità farmacologica).

A seconda delle modalità con cui è attuata, la mancanza di aderenza può essere classificata come sporadica, involontaria e ragionata:⁽⁵⁾

- la non-aderenza **sporadica** è una delle forme più comuni. Si verifica in pazienti che assumono abbastanza regolarmente la terapia ma che, per motivi di **distrazione o di stile di vita poco regolare**, sporadicamente dimenticano l'assunzione del farmaco. Anche la dimenticanza di una singola dose può compromettere l'intero obiettivo della terapia: per esempio dimenticare una sola compressa di contraccettivo orale può esporre al rischio di una gravidanza indesiderata. Spesso si osserva quando il trattamento non è considerato prioritario dai pazienti o la complessità del regime terapeutico è tale da interferire con una buona aderenza.

- la non-aderenza **involontaria** non ha una natura intenzionale e si presenta quando i pazienti **non hanno compreso in modo corretto il regime terapeutico prescritto** e la necessità di osservare scrupolosamente tempi e modi di somministrazione per la buona riuscita della cura. In genere questa situazione si verifica in caso di scarsa qualità di comunicazione tra medico e paziente, con informazioni trasmesse in modo poco chiaro e comprensibile. Se non vengono ben comprese le necessità e la finalità delle cure il paziente non sarà in grado di seguire correttamente le prescrizioni o non avrà la motivazione per impegnarsi in tal senso.

- la non-aderenza **ragionata** si presenta quando i pazienti **riducono volontariamente le dosi** prescritte di farmaci, **ne interrompono l'assunzione**, o addirittura **non iniziano** affatto il trattamento. In questo caso il fenomeno è di natura intenzionale, quindi il paziente comprende cosa dovrebbe fare ma decide, in modo più o meno consapevole ed esplicito, di non seguire le prescrizioni.⁽⁶⁾ Questa situazione si verifica quando il paziente percepisce che il costo complessivo della terapia (inteso come l'impegno nell'assunzione, gli effetti collaterali, l'interferenza di regimi terapeutici complessi con la qualità della vita) è superiore ai possibili benefici. Questa decisione può anche derivare dalla paura di possibili effetti collaterali o di reazioni avverse oppure da erronee convinzioni circa la natura della malattia e lo stesso valore della terapia farmacologica.

I FATTORI PIÙ COMUNI CHE INFLUENZANO L'ADESIONE ALLA TERAPIA PRESCRITTA:

- Complessità del regime terapeutico
- Frequenza della dose maggiore di 2 volte al giorno
- Non utilizzazione di pill reminders
- Depressione
- Effetti collaterali o timore di poterli sviluppare
- Sfiducia nell'efficacia del farmaco

*Tabella 1.
Altri fattori
che influenzano
l'aderenza alla
terapia.⁽⁴⁾*

In base al momento di presentazione possiamo parlare di:

- **non-aderenza primaria:** quando i pazienti non si procurano i farmaci che vengono loro prescritti
- **non-aderenza secondaria:** quando avviene l'interruzione dell'assunzione di una terapia già in atto (la forma più frequente)⁽⁷⁾

I fattori eziologici a cui ricondurre il problema possono essere (tabella 1):

- fattori **individuali**, legati al paziente (attitudini, abitudini, convinzioni, contesto socio-economico)
- fattori **legati al prescrittore** (competenza, conoscenza, attitudini, convinzioni, contesto professionale)
- fattori **inerenti il sistema sanitario di riferimento** (accessibilità ed equità delle cure)
- fattori relativi alla **patologia** e al **regime terapeutico prescritto**

In base alle motivazioni scatenanti si sono identificati 6 fenotipi diversi di pazienti non aderenti alla terapia (tabella 2).

I fattori che influenzano l'aderenza terapeutica

L'aderenza è un fenomeno complesso e i fattori che possono influire sulla piena e consapevole adesione alla strategia terapeutica concordata sono numerosi. Possono essere distinti in esogeni ed endogeni.

1. Fattori esogeni: sono correlati **alla patologia e alla condizione clinica del paziente**. Un classico esempio è rappresentato dagli anziani, popolazione a rischio per errori nell'assunzione della terapia, specie se sono affetti da molte patologie e necessitano di polifarmacoterapia. Le difficoltà nascono, oltre che dalle patologie di base, anche dalla necessità di assunzione di un numero elevato di farmaci in momenti diversi della giornata, dalla difficoltà nella preparazione e dai numerosi e spesso più accentuati effetti collaterali. Se alla patologia e

anche all'età (anziano o bambino) si aggiungono deficit cognitivi, visivi, acustici, motori, la gestione della terapia diventa ancora più problematica. A questa situazione concorrono anche fattori legati al sistema sanitario e alla sua organizzazione (carenza di personale, disorganizzazione nei servizi, scarsa collaborazione tra professionisti, etc.).

2. Fattori endogeni: sono correlati ad **aspetti emozionali del paziente stesso**, evidenti soprattutto per le terapie croniche: la scarsa motivazione, la frustrazione nella mancata percezione di effetti benefici della cura, la percezione di scarsa chiarezza nella comunicazione medico-paziente.

L'OMS ha schematicamente suddiviso i fattori che influenzano l'aderenza terapeutica in 5 grandi categorie: il paziente, la malattia, il regime terapeutico, gli operatori sanitari e il contesto sociale ed economico.⁽⁹⁾

1. Il paziente: tra tutti i fattori implicati nel fenomeno dell'aderenza il ruolo centrale è svolto proprio dal paziente. La consapevolezza della malattia e dei rischi ad essa associati, la percezione relativa all'efficacia del trattamento, le aspettative e gli aspetti negativi della terapia (costo, effetti collaterali) sono gli elementi che concorrono a determinare il suo comportamento nei confronti della cura. Gli elementi propri del paziente che sono in grado di influenzare negativamente la corretta osservanza della prescrizione sono: la scarsa motivazione, la depressione, l'ansia, la paura degli eventi avversi, la scarsa conoscenza della propria patologia e la presenza di molteplici comorbidità. Questi fattori si accentuano in presenza di limitazioni culturali e psicologico/cognitive. Inoltre, l'aderenza è generalmente più bassa nelle donne, nei pazienti con i redditi più bassi e nei pazienti di età >70 anni o <50 anni.⁽¹⁰⁾

2. La malattia: L'aspetto più importante da considerare è la modalità con cui viene interpretata e vissuta la propria condizione di malattia, in quanto influisce significativamente sull'atteggiamento assunto dal paziente. Si è osservato che l'elemento motivazionale più importante nell'osservanza delle prescrizioni mediche (sia riguardanti l'assunzione della terapia farmacologica sia il cambio dello stile di vita) non sia la gravità della patologia quanto soprattutto la disabilità che ne deriva (psicologica, sociale e lavorativa) e la presenza di sintomi. Inoltre la comorbidità con altre malattie, soprattutto psicologiche come la depressione, l'ansia, le psicosi o l'abuso di alcool e farmaci, può rendere non oggettiva la percezione del proprio malessere e quindi incidere significativamente sull'aderenza.⁽¹¹⁾

3. Il regime terapeutico: Le variabili legate al trattamento sono numerose e comprendono: la frequenza

di assunzione del farmaco, il numero totale di pillole da prendere nell'arco della giornata, la via di somministrazione, le dimensioni e il sapore del preparato, gli orari e la durata della terapia. Bisogna tenere in considerazione l'impatto che la prescrizione ha sul normale svolgimento delle attività quotidiane e sugli eventi sociali, così come i costi finanziari ed emotivi. Molti studi hanno dimostrato l'importanza della complessità dello schema di terapia: al crescere del numero di farmaci e di dosi giornaliere, l'aderenza si riduce. Secondo studi americani:

- il tasso medio di aderenza per i pazienti che assumono un farmaco una volta al giorno è dell'80%
- l'aderenza è solo del 50% per i farmaci che devono essere assunti 4 volte al giorno
- il 75% di tutti i pazienti e il 50% degli individui con malattie croniche non riescono ad aderire al regime prescritto.⁽¹²⁾

D'altra parte possono sorgere problemi anche con terapia monodose giornaliera, in quanto la dimenticanza della singola assunzione può provocare un pericoloso abbassamento dei livelli plasmatici del farmaco al di sotto della soglia minima auspicabile.

4. Gli operatori sanitari coinvolti: Le responsabilità del medico è essenzialmente riconducibile alle difficoltà logistiche nell'instaurare un adeguato dialogo. Non di rado un alto tasso di non-aderenza è conseguente ad una scarsa comunicazione con i pazienti, i quali non riescono a fugare i dubbi legati alla complessità dei piani terapeutici. Le caratteristiche della comunicazione (linguaggio verbale e non verbale, il modo di ascoltare e di proporre) influenzano l'entità dell'adesione alle cure agendo sulla motivazione del paziente a iniziare e/o continuare il trattamento.

⁽¹³⁾ Oltre alla buona relazione tra medico e paziente esistono molti altri fattori relativi all'assistenza sanitaria che devono essere presi in considerazione in quanto le loro carenze contribuiscono a generare un impatto negativo sull'aderenza: servizi sanitari poco sviluppati che non prevedono rimborsi, sistemi di distribuzione dei farmaci poco efficaci, tempo limitato per la visita medica, scarsa capacità del sistema sanitario di educare i pazienti e di fornire un valido follow-up, incapacità da parte del sistema sanitario di mettere a disposizione una rete di supporto territoriale e di favorire una gestione autonoma della malattia, e infine mancanza di conoscenze adeguate sulle conseguenze della non adesione ai trattamenti e sull'efficacia degli interventi volti a migliorarla. Anche il sistema farmaceutico, infine, gioca un ruolo importante: la disponibilità del farmaco prescritto nelle farmacie, il costo del ticket, la classe di rimborsabilità possono favorire o scoraggiare la corretta assunzione delle terapie prescritte.

I SEI DIFFERENTI FENOTIPI DI PAZIENTI NON ADERENTI ALLE TERAPIE FARMACOLOGICHE:

- Il paziente non è consapevole dell'importanza di seguire le prescrizioni farmacologiche per la sua salute e il suo benessere a lungo termine
- Il paziente è convinto che i benefici legati all'assunzione dei farmaci non siano superiori all'impegno richiesto per seguire la terapia
- La gestione della terapia farmacologica è troppo complessa per il paziente
- Il paziente non è sufficientemente vigile
- Il paziente ha convinzioni personali sui farmaci errate, irrazionali o conflittuali
- Il paziente non è convinto dell'efficacia del farmaco

5. Fattori sociali ed economici: relativamente al contesto socio-economico, alcuni dei fattori che hanno mostrato un grosso impatto sul grado di adesione ai trattamenti sono: uno status socio-economico svantaggiato, la povertà, l'analfabetismo o un basso livello culturale, la disoccupazione, la mancanza di una rete di supporto sociale efficace, condizioni di vita instabili, la lontananza dai centri di assistenza sanitaria, l'elevato costo dei trasporti e dei farmaci, il cambiamento delle condizioni ambientali, i pregiudizi determinati dalla cultura di appartenenza circa la malattia e i trattamenti e, infine, le difficoltà in ambito familiare. Ancora più importanti sembrano essere le modalità di erogazione dell'assistenza sanitaria: il tempo trascorso nello studio medico, la continuità dell'assistenza fornita dallo stesso medico, il suo stile di comunicazione e il modo in cui stabilisce rapporti interpersonali. Questi fattori rappresentano una variabile sociodemografica di gran lunga più significativa nella definizione dell'adesione ai trattamenti, rispetto ad altre variabili come il sesso, lo stato civile, l'età, la scolarità e le condizioni organiche generali.

Dal punto di vista sociale si è osservato che la razza di appartenenza rappresenta frequentemente un fattore predittivo dell'adesione e ciò è legato alle proprie credenze culturali circa le malattie e la fiducia nelle cure proposte.

L'età è un fattore che può influenzare l'aderenza. Nei bambini e negli adolescenti il range di adesione ai trattamenti va dal 43% al 100%, con una media del 58% nei paesi sviluppati.⁽¹⁴⁾ Numerosi studi hanno suggerito che gli adolescenti seguono meno le terapie rispetto ai bambini più piccoli nei quali l'adesione al regime terapeutico prescritto è ampiamente determinata dalla capacità dei genitori di comprendere e seguire correttamente le indicazioni ricevute.

Tabella 2. I sei fenotipi di paziente non-aderente alla farmacoterapia.⁽⁸⁾

Fattori predittivi di non-aderenza terapeutica				
Correlati al paziente	Correlati alla condizione clinica	Correlati alla terapia	Correlati al sistema sanitario	Correlati alla condizione socio-economica
Età avanzata Sesso femminile Deficit cognitivi, visivi, acustici Stress e depressione	Patologia cronica Comorbidità multiple	Frequenza delle somministrazioni Posologia dei farmaci Numero di farmaci Efficacia Effetti collaterali	Autorevolezza del curante Adeguatezza dell'informazione sulla patologia e sui farmaci Chiarezza circa la durata del trattamento Tempo dedicato al paziente Cadenza del follow-up	Reddito Scolarità Stato coniugale Compartecipazione alla spesa sanitaria

Tabella 3: fattori predittivi di non-aderenza terapeutica secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità

Gli adolescenti, sebbene capaci di una maggior autonomia nel seguire le indicazioni terapeutiche, sono in continua lotta con il proprio sentimento di autostima e con la propria immagine corporea, con la definizione del proprio ruolo sociale e con tutti gli altri problemi legati all'età. In un adolescente la scarsa adesione ai trattamenti può riflettere la ribellione contro qualsiasi forma di controllo della sua vita. Gli anziani sono i maggiori consumatori di farmaci e spesso sono affetti da patologie croniche multiple che necessitano di complessi trattamenti a lungo termine per cui l'adesione terapeutica è essenziale e rappresenta una componente fondamentale dell'assistenza. Inoltre la presenza di una compromissione cognitiva e funzionale nei pazienti anziani aumenta il rischio di scarsa adesione. In questi pazienti la mancata adesione alle prescrizioni mediche aumenta la possibilità del fallimento delle terapie ed è responsabile di molte complicazioni altrimenti evitabili determinando costi aggiuntivi per la sanità, così come maggiore disabilità e morti premature.

Metodi di valutazione dell'aderenza

Nella pratica clinica la valutazione di aderenza al trattamento viene effettuata in genere mediante l'**intervista diretta del paziente**⁽¹⁵⁾ ma questa valutazione non è accurata in quanto fortemente soggettiva e condizionata dalla qualità del rapporto medico-paziente, con una possibile sovrastima del 20-30% della reale

assunzione di farmaci. La valutazione risulta molto più accurata con l'impiego di questionari, somministrati direttamente, come la scala di Morisky. (tabella 4)⁽¹⁶⁾

Il **conteggio delle pillole** presenti nelle confezioni consegnate al paziente calcola l'aderenza come rapporto tra numero delle pillole prese e prescritte: è un metodo obiettivo, ma lungo, faticoso e spesso inaccurato. Inoltre risulta spiacevole chiedere al paziente di portare con sé le confezioni dei medicinali, in quanto si sottintende una sfiducia nei suoi confronti. La **misurazione dei livelli plasmatici di principio attivo** nei fluidi biologici sarebbe una misurazione più obiettiva ma indubbiamente poco fattibile in quanto costosa, invasiva e non disponibile per tutte le molecole farmacologiche.

È stato proposto un **sistema di monitoraggio elettronico** (medication events monitoring systems, MEMS)⁽¹⁷⁾ che viene applicato alle confezioni consegnate al paziente: ogni volta che la confezione viene aperta ed il farmaco viene estratto il sistema registra l'orario e la data. Da alcuni autori viene considerato il golden standard per la verifica dell'aderenza al trattamento nei trial clinici, ma è costoso e la sua utilità pratica è limitata.

Altre metodiche di misurazione sono rappresentate da studi retrospettivi basati sui database amministrativi presenti presso le agenzie e gli enti deputati all'erogazione dei farmaci, oppure da registrazioni computerizzate ottenute dalle farmacie. Questi dati sono utili nel valutare il fenomeno nel suo complesso, ma

non consentono di chiarire le motivazioni alla base di eventuali interruzioni delle terapie.

Indipendentemente dal metodo di misura, si identificano:⁽¹⁸⁾

1. tasso medio di aderenza, espresso come una variabile continua, con range compreso tra lo 0% (interruzione della terapia) ed il 100% (assunzione completa e continua della terapia);

2. percentuale di giorni di disponibilità del farmaco, ottenuta dal rapporto tra i giorni totali coperti dalla terapia (giorni in cui il paziente dispone del farmaco) rispetto al totale dei giorni in un dato periodo di tempo. In genere il paziente è considerato:

- aderente al trattamento: se assume più dell'80% del farmaco prescritto

- parzialmente aderente: se assume dal 20 al 70%

- non aderente: se assume meno del 20%

Le soglie riportate sono tuttavia assolutamente arbitrarie e non sono state validate in alcun contesto specifico.

Nonostante la variabilità delle misure, nessuna di loro è in grado di tener conto delle fluttuazioni nel tempo del comportamento nel paziente. Per questo sarebbe necessario ripetere diverse misurazioni nel tempo, affidando il calcolo anche a modelli statistici. La reale

QUESTIONARIO: LA SCALA DI MORISKY

1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
2. È occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci?
3. Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
4. Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 ed ogni negativa di 1. I pazienti con punteggio di 0-2 sono considerati non aderenti; quelli con punteggio di 3-4 sono considerati aderenti.

natura dell'aderenza infatti è dinamica e comprensiva di differenti comportamenti da parte del paziente: il mancato o ritardato inizio della terapia, l'interruzione breve (gap) o lunga (holiday), la fine precoce della cura, il ritardo nel rinnovo della prescrizione oppure il rinnovo della prescrizione più frequente del dovuto, l'assunzione di una dose diversa da quella stabilita oppure l'assunzione del farmaco con modalità o con tempistica errata. Tutti questi comportamenti contribuiscono a produrre una deviazione della linea dell'aderenza reale del paziente da quella perfetta di riferimento, rendendola ancora più difficile da stimare, valutare e misurare.⁽¹⁹⁾

Tabella 4: valutazione dell'aderenza terapeutica mediante scala di Morinsky

Bibliografia

1. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, Mitchell KR, Normand SL. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation* 2005; 111: 1703-12.
2. Blomkalns AL, Roe MT, Peterson ED, Ohman EM, Fraulo ES, Gibler WB. Guideline implementation research: exploring the gap between evidence and practice in the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 949-54.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97
4. Sabate E., ed. Adherence to long term therapies: evidence for actions Geneva, WHO, 2003
5. A. Graziottin: contraccezione ormonale, le ragioni forti della compliance e dell'aderenza alla terapia. 2007
6. Horne R. et al. *J Hum Hypertens* 2001;15(Suppl. 1): S65-S68.
7. Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 55: 590-600.
8. Antonino Cartabellotta. La non-compliance alla terapia farmacologica: strategie diagnostico-terapeutiche. *Evidence* 2013;5(7): 18 luglio 2013
9. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, Switzerland, 2003.
10. M. Volpe, L. Degli Esposti, et al. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso *G Ital Cardiol* 2014;15(10 Suppl 1):3S-10S
11. Dos Santos M et al Abs 1497P ESMO 2016)
12. Timmers L. et al. Supporting adherence to oral anticancer agents: clinical practice and clues to improve care provided by physicians, nurse practitioners, nurses and pharmacists *BMC Cancer* 2017
13. Murri R, Antinori A, Ammassari A. L'aderenza alla terapia antiretrovirale. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2000.
14. Burkhart P, Dunbar-Jacob J. Adherence research in the pediatric and adolescent populations: A decade in review. In: Hayman L, Mahom M, Turner R, eds. *Chronic illness in children: An evidence-based approach*. New York, Springer, 2002:199-229.
15. Patel MX, David AS. Medication adherence: predictive factors and enhancement strategies. *Psychiatry* 2004; 3: 41-4
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
17. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005; 22: 231-55.
18. Furio Colivicchi¹, Maurizio G. Abrignani², Massimo Santini. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto *G Ital Cardiol* 2010; 11 (5 Suppl 3): 124S-127S
19. Gellad WF, Thorpe CT, Steiner JF, Voils CI. The myths of medication adherence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 1437-1441.

I contraccettivi ormonali

La nascita della contraccezione ormonale è stata una delle più importanti scoperte scientifiche del '900. La prima associazione estroprogestinica è stata prodotta negli Stati Uniti alla fine del decennio 1950- 1960 con il nome di Enovid: questa formulazione conteneva 150 mcg di mestranolo (equivalente a 90 mcg di etinil-estradiolo) e 9,85 mg di noretinodrel, un progestinico molto potente. La sua indicazione terapeutica era il controllo del ciclo mestruale.⁽¹⁾

A partire dal 1960 iniziò ad essere venduta come contraccettivo e dal 1961 si diffuse anche in Europa con il nome Anovlar. In Italia fu autorizzata nel 1967, inizialmente per fini esclusivamente terapeutici; solo nel 1976 il ministro della Sanità abrogò le norme che vietavano la vendita della pillola anticoncezionale. Per rendere accettabile la contraccezione orale alle donne, ai medici e all'opinione pubblica si decise che il ciclo di somministrazione degli anticoncezionali orali dovesse imitare il ciclo mestruale naturale, con un ciclo di 21 giorni di terapia seguiti da una pausa di 7 giorni senza pillola. Questa decisione non aveva basi biologiche ed è stata una scelta del tutto culturale,⁽²⁾ e questo modello di somministrazione è stato usato per decenni senza essere messo in discussione.

Nel corso degli ultimi anni sono state apportate molte modifiche ai contraccettivi orali per migliorare la loro efficacia, accettabilità e tollerabilità.

Le donne oggi hanno la possibilità di utilizzare nuovi tipi di associazioni per os, che differiscono da quelli tradizionali in termini di dosaggi ormonali, lunghezza del ciclo, intervalli liberi da ormoni ed estrogeni differenti da etinilestradiolo (come estradiolo). Sono stati inoltre generati nuovi contraccettivi ormonali con una varietà di sistemi di rilascio differenti dalla via orale, come i dispositivi iniettabili, impiantabili, transdermici e transvaginali in modo tale che la donna possa trovare il metodo che soddisfi al meglio le sue necessità.⁽³⁾

Le formulazioni contraccettive ormonali (CO)

L'assunzione della pillola per via orale è la forma di contraccezione più diffusamente utilizzata.

L'efficacia del metodo contraccettivo si misura con l'indice di Pearl: è un valore numerico che va da 1 a 100 e indica il numero di gravidanze nell'arco di un anno in 100 donne che utilizzano lo stesso metodo. Quanto più è basso l'indice di Pearl, tanto più è elevata l'efficacia contraccettiva.

I CO, se usati correttamente, hanno una elevatissima efficacia contraccettiva (indice di Pearl: 0.02-0.8). L'occorrenza di gravidanze è spesso conseguente ad una dimenticanza nell'assunzione della pillola. La mancata assunzione di una compressa all'inizio del ciclo espone ad un rischio di gravidanza maggiore rispetto ad una dimenticanza che avvenga alla fine del ciclo che, invece, più che incidere sulla contraccezione, può determinare sanguinamenti irregolari. L'efficacia contraccettiva, inoltre, può essere ridotta nel caso di patologie dell'apparato digerente o di assunzione di farmaci che, in qualche modo, ne alterano l'assorbimento intestinale.

La contraccezione ormonale estroprogestinica utilizza gli ormoni steroidei, estrogeni e progestinici, secondo diversi schemi.

Tenuto conto della fisiologia del ciclo mestruale, l'efficacia è legata alla capacità di interferire a più livelli sulla funzione riproduttiva femminile:

- blocco della secrezione delle gonadotropine e di conseguenza dell'ovulazione
- incremento della viscosità e della cellularità del muco cervicale dovuti all'effetto del progestinico
- riduzione dell'attività proliferativa endometriale, per induzione di una precoce attività secretoria e risposta simil deciduale dello stroma
- alterazione della motilità tubarica

La somministrazione di estroprogestinici garantisce l'effetto contraccettivo agendo principalmente attraverso l'inibizione dell'ovulazione che si realizza bloccando la secrezione di LH e prevenendone il picco. L'estrogeno agisce tramite la soppressione della secrezione di FSH e l'inibizione della maturazione dei follicoli mentre il progestinico sopprime il picco di LH, inibendo l'ovulazione. Inoltre il progestinico può agire anche tramite alcuni meccanismi periferici quali modificazioni del muco cervicale (che diviene impenetrabile dagli spermatozoi) e inattivazione dell'endometrio (che viene reso inadatto

all'impianto embrionale).

Gli **estrogeni** correntemente in uso nelle formulazioni estroprogestiniche sono:

- Etinil-Estradiolo (EE),
- Estradiolo micronizzato (E2)
- Estradiolo Valerato (E2V)

L'etinil-estradiolo si differenzia dall'estradiolo naturale per la presenza di un gruppo etilico il quale è responsabile della maggiore azione farmacologica sulla soppressione dell'FSH, ma anche del maggiore impatto sul metabolismo lipidico e glucidico, sul bilancio idroelettrolitico e sui meccanismi coagulativi.

I **progestinici** utilizzati sono derivati sintetici di 3 differenti steroidi, in grado di svolgere le attività tipiche del progesterone, inibendo il picco di LH e inducendo la trasformazione dell'endometrio.

- 17 idrossi-progesterone (da cui si ottengono: medrossiprogesterone acetato, ciproterone acetato, clormadinone acetato, meggestrolo acetato)
- Nor-testosterone (da cui si ottengono: noretisterone acetato, etinodiolo diacetato, noretinodrel, levonorgestrel, etonorgestrel, gestrodene, dienogest, desogestrel)
- Spironolattone (da cui deriva il drospirenone)

I progestinici vengono così suddivisi:

- **Progestinici di prima generazione** (Noretisterone)
- **Progestinici di seconda generazione** (Norgestrel, Levonorgestrel)
- **Progestinici di terza generazione** (Desogestrel, Gestodene, Norgestimate) che derivano dal levonorgestrel ma rispetto a quest'ultimo hanno una maggiore azione progestinica e un minor effetto androgenico. Questa evoluzione ha portato quindi alla sintesi di progestinici molto potenti (Desogestrel, Gestodene) che possono essere utilizzati, quindi, anche a bassissimi dosaggi in modo da ridurre al minimo gli effetti collaterali
- **Progestinici ad attività anti-androgenica:** Ciproterone acetato, Medrossiprogesterone acetato e Clormadinone acetato (derivati del 17-OH progesterone), Drospirenone, Dienogest
- **Progestinici ad attività anti-mineralcorticoide:** Drospirenone

In virtù della particolare attività del progestinico, le varie associazioni si caratterizzano per diverse attività ed effetti specifici.

Ogni progestinico presenta differenti caratteristiche farmacologiche e può svolgere altre attività oltre a quelle proprie della sua classe: in questo modo, a seconda delle possibili interazioni coi recettori per gli androgeni, per i glucocorticoidi o per

i mineralcorticoidi, si caratterizzano alcuni effetti clinici delle formulazioni contraccettive traducendosi in una particolare espressione clinica del prodotto, al di là dei suoi effetti anticoncezionali.

Le diverse formulazioni si differenziano per peculiari attività glucocorticoide, mineralcorticoide o antimineralcorticoide, antigonadotropa, progestativa, estrogenica o antiestrogenica.

Proprio in virtù della diversa attività svolta dal progestinico possiamo decidere quale preferire in base all'effetto terapeutico che vogliamo raggiungere: quelli che hanno un'azione antiandrogenica, come il ciproterone acetato o il drospirenone, consentono di ridurre i problemi dovuti ad un'eccessiva produzione di ormoni maschili da parte dell'ovaio e/o dal surrene, e/o ad un'eccessiva risposta a livello dei recettori per gli androgeni nei tessuti periferici, come le ghiandole sebacee e i follicoli piliferi. Grazie a questo effetto, si ottiene un netto miglioramento sul fronte dell'acne, dell'irsutismo e dell'alopecia androgenetica.

Le diverse preparazioni presenti in commercio si differenziano per:

- utilizzo singolo (solo progestinico) o in associazione (estroprogestinici)
- formulazione farmacologica (monofasica o polifasica)
- differente dosaggio e tipo di estrogeni
- differente progestinico
- differenti regimi di somministrazione
- differente via e modalità di somministrazione
- utilizzo come contraccezione di emergenza

I contraccettivi orali possono essere classificati:

In base al dosaggio estrogenico:

- Medio/Alto dosaggio (EE 50 mcg)
- Basso dosaggio (EE 30 mcg)
- Bassissimo dosaggio (EE 20 mcg)
- Ultraridotto (EE 15 mcg)
- Naturale (E2, E2 Valerato) (2/3 mg corrispondono a 20 mcg EE)

Nel corso degli anni la dose di estrogeni contenuta nei preparati estroprogestinici è stata progressivamente ridotta, con lo scopo di ridurre il rischio cardio-vascolare. L'estrogeno maggiormente utilizzato è l'etinil-estradiolo (EE), a dosaggio variabile da 15 a 35 mcg; i preparati a basso dosaggio sono quelli contenenti < 30 mcg di EE.

In base al tipo di estrogeno:

- Estradiolo
- Etinil-estradiolo

Sin dagli anni '70 sono state valutate inoltre formulazioni contenenti estrogeni naturali: l'estradiolo

(17 β -estradiolo, E2), estradiolo valerato, ed estradiolo emi-idrato, i quali sembrano ridurre le alterazioni metaboliche correlate all'uso degli estrogeni progestinici.

In base al tipo di progestinico:

- **prima generazione:** Noretindrone acetato, Noretisterone, Etinodiolo diacetato, Linstrenolo, Noretinodrel

- **seconda generazione** (ad attività androgenica): Norgestrel, Levonorgestrel

- **terza generazione** (privi di attività androgenica): Desogestrel, Gestodene, Norgestimate

- **ad attività anti-androgenica:** Ciproterone acetato, Medrossiprogesterone acetato e Clormadinone acetato (derivati del 17-OH progesterone), Drospirenone, Dienogest

- **ad attività anti-mineralcorticoide:** Drospirenone

In base allo schema posologico:

- **monofasica a 21 giorni:** il dosaggio ormonale è costante per tutta la durata del ciclo. Tutte le pillole sono uguali tra di loro e devono essere assunte per 21 giorni consecutivi con sospensione di 7 giorni, durante i quali compare un flusso simil-mestruale

- **monofasica a 24 giorni:** il dosaggio ormonale è costante per tutta la durata del ciclo. La pillola deve essere assunta continuativamente ma solo le prime 24 pillole contengono ormoni, le rimanenti 4 sono placebo

- **bifasica:** i dosaggi di estrogeno e progestinico non sono costanti, perché nei primi 7 giorni è più alto il dosaggio estrogenico, nei successivi 15 giorni è più elevato quello progestinico. Le pillole sono colorate in modo diverso

- **trifasica:** contiene tre diversi dosaggi di estrogeno e progestinico. L'estrogeno è inizialmente basso per 6 giorni, più alto nei successivi 5 giorni, per poi tornare ai livelli di partenza negli ultimi 10 giorni; il progestinico invece incrementa costantemente nelle tre fasi di dosaggio. Le pillole sono colorate in modo diverso

- **quadrifasica:** è disponibile una formulazione quadrifasica (regime 26 + 2) con estradiolo in 4 differenti dosaggi (ciascuno evidenziato con un colore diverso) in modo da mimare il naturale andamento degli estrogeni endogeni

- **continuativa 3/6 mesi:** Nelle situazioni in cui sia necessario ridurre la sindrome premestruale, la dismenorrea, l'emicrania o la durata del sanguinamento mestruale, è possibile l'assunzione in continuo dell'estrogeno progestinico. La FDA ha infatti approvato nel 2003 l'utilizzo dello schema continuo con 84 compresse di EE 30 mcg/Levonorgestrel (LNG) 0.15 mg e 7 di placebo e nel 2007 lo schema an-

nuale con EE 20 mcg/LNG 0.09 mg in 28 compresse assunte 365 giorni all'anno senza sospensione con conseguente amenorrea

I contraccettivi nascono come somministrazioni monofasiche: l'introduzione di schemi di associazione estrogeno progestinico, con due o più frequentemente tre diversi dosaggi di associazione tra estrogeno e progestinico, aveva il significato di mimare con maggiore fedeltà l'alternanza delle fasi ormonali tipiche del ciclo mestruale "naturale" e nello stesso tempo diminuire la quantità di progestinico somministrata. In questo caso la riduzione della dose di farmaco non è riferita alla componente estrogenica, che è generalmente compresa tra 30 e 40 mcg e quindi normalmente superiore a quella contenuta nelle pillole a basso dosaggio, che ne contengono 15, 20 o 30 mcg.

Il regime di somministrazione può essere adattato in base alle richieste della paziente: accanto ai sistemi tradizionali, consistenti in un periodo di 21 giorni di ormoni seguiti da 7 giorni di intervallo senza ormoni, esistono nuovi contraccettivi orali che offrono un periodo più breve senza ormoni fino ad arrivare a un utilizzo in continuo off label per obiettivi terapeutici o di convenienza per la donna.

Per ridurre gli effetti collaterali nel tempo si è operata una progressiva riduzione della componente estrogenica e l'introduzione di molecole progestiniche con migliore profilo clinico-metabolico. Per le pazienti che presentano **controindicazioni all'utilizzo degli estrogeni** (rischio cardio-vascolare, emicrania con aura, patologie autoimmuni, morbo di Crohn o RCU di grado severo, nefropatie con rischio ipertensivo, allattamento), è possibile utilizzare un prodotto a base di solo **progestinico per via orale** (Desogestrel 75 mg). Si tratta di un regime di somministrazione continuativo (28 pillole contenenti solo il progestinico) che deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora. L'indice di Pearl è identico a quello delle formulazioni estrogeno progestiniche. Questo tipo di contraccezione è gravato dagli stessi effetti collaterali dei progestinici, tra cui sanguinamenti irregolari.

Tutte le combinazioni ormonali contraccettive sono altamente ed ugualmente efficaci nel prevenire la gravidanza, a patto che vengano usate correttamente seguendo le istruzioni. Le modifiche che sono state apportate ai vari regimi, dosaggi e componenti lungo il corso degli ultimi decenni, sono state intraprese per migliorare la tollerabilità e aumentare la probabilità di corretta utilizzazione

per migliorare l'efficacia contraccettiva, minimizzando gli effetti avversi e massimizzando i benefici non contraccettivi. Per esempio donne con bassa aderenza all'utilizzo quotidiano dei contraccettivi ormonali possono usufruire di altre forme contraccettive come IUD e impianti sottocutanei.

In passato la FDA (Food and Drug Administration) poneva come limite di età di utilizzo dei contraccettivi 35 anni per donne fumatrici e 40 anni per le non fumatrici. Nel 1989 tale limitazione è stata rimossa e pertanto l'utilizzo di questi farmaci può essere applicato a tutte le donne con una personalizzazione della prescrizione fino all'età perimenopausale.

Utilizzo terapeutico dei CO

I benefici dell'utilizzo delle formulazioni estroprogestiniche non riguardano solo le gravidanze indesiderate, ma la salute della donna in generale. A seconda del tipo di formulazione scelta si possono ottenere specifici benefici extra-contraccettivi relativi ai seguenti ambiti:

- **Acne ed iperandrogenismo:** per ottenere questo effetto dovranno essere scelti progestinici dotati di attività anti-androgenica, come il drospirenone, in grado di normalizzare il quadro ormonale in rapidi tempi: in media dopo soli 3 mesi di assunzione si riscontra un significativo miglioramento di tutti i parametri di benessere e qualità della pelle. Il ciproterone acetato va invece riservato ai casi di acne severa e deve essere usato per tre-sei mesi di cura

- **Mastopatia fibrocistica:** la terapia con CO, inibendo la crescita follicolare, riduce la proliferazione delle cellule mammarie. Numerosi studi hanno osservato una riduzione del 40% della malattia fibrocistica mammaria e che l'effetto protettivo si protrae per circa un anno dopo la sospensione⁽⁴⁾

- **Anemia sideropenica:** le donne che assumono la pillola hanno una minore incidenza di anemia, correlabile alla minor quantità di sangue mestruale mensile perso, unitamente a una riduzione delle emorragie uterine disfunzionali. La formulazione a base di estradiolo valerato e dienogest ha dimostrato di ridurre il flusso del 50% in 7 donne su 10⁽⁵⁾ tanto da essere l'unico contraccettivo ad avere l'indicazione al trattamento di flussi mestruali abbondanti

- **Artrite reumatoide:** alcuni studi riferiscono una riduzione superiore al 60% dell'insorgenza di questa malattia nelle donne utilizzatrici di pillola, soprattutto nell'uso prolungato (oltre i 7 anni)⁽⁶⁾

- **Ovaio micropolicistico e cisti ovariche:** anche se è ancora dibattuta l'utilità dei CO nella prevenzione della comparsa o recidiva di cisti ovariche

funzionali, il loro utilizzo clinico è molto frequente. Gli studi consigliano tre mesi di terapia con CO, al termine della quale è indicata una rivalutazione ecografica. In caso di persistenza della neoformazione è indicata la sua rimozione chirurgica⁽⁷⁾

- **Sindrome premestruale:** tra le cause principali vi è l'azione di estrogeni e progesterone sul tono dell'umore. Nelle donne che assumono la pillola anticoncezionale, per effetto del riequilibrio ormonale, si può osservare una riduzione della frequenza dei molteplici disturbi legati al periodo premestruale (tra cui depressione e irritabilità). Tra i vari binomi contraccettivi, il più efficace nel ridurre la sindrome premestruale è quello contenente etinil-estradiolo e drospirenone, tanto da essere stato approvato dalla FDA, ma non in Italia, per la cura della sindrome premestruale severa⁽⁸⁾

- **Dismenorrea:** la contraccezione ormonale riduce significativamente il dolore mestruale in circa l'80% delle donne che soffre di dismenorrea

- **Alterazioni del ciclo mestruale:** l'equilibrio della composizione ormonale della pillola consente di ridurre nettamente sia i disturbi del ciclo, sia i sintomi ad essi associati. Inoltre, proprio perché perfettamente equilibrata nel rapporto tra ormoni estrogeni e progesterone diminuisce anche la possibilità di sviluppare fibromi all'utero: l'insorgenza di tale patologia si riduce del 17% se la pillola viene usata per cinque anni, e del 32% per dieci anni

- **Prevenzione del cancro dell'ovaio, dell'endometrio e del colon:** nonostante la relazione fra rischio di cancro ed utilizzo di contraccettivi ormonali sia complicata da stabilire a causa di molteplici fattori confondenti (l'utilizzo di molteplici formulazioni ormonali durante la vita di una donna, la differente composizione e l'evoluzione delle formulazioni estroprogestiniche, il numero di gravidanze, l'allattamento, l'età alla prima gravidanza, il numero di partners ecc.) esistono consolidati dati epidemiologici che dimostrano l'attività protettiva degli estroprogestinici su alcuni tumori.⁽¹⁰⁾ L'inibizione dell'ovulazione determinata dall'uso della pillola svolge un effetto protettivo per il tumore ovarico. La riduzione dell'insorgenza di questo tumore è del 5-10% per ogni anno d'uso e può arrivare all'80% dopo dieci anni di utilizzo anche nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA1 e BRCA2.⁽¹¹⁾ L'effetto protettivo si mantiene per 10-15 anni dopo la sospensione. L'uso di estroprogestinici per almeno un anno riduce del 50% il rischio di carcinoma endometriale e il suo effetto si protrae per tre anni dopo la sospensione. L'azione protettiva è attribuita alla componente progestinica che riduce l'attività mitotica delle cellule endometriali.⁽¹²⁾ Una

Tabella 1:
indicatori di
trombofilia

Qualora si sospetti una trombofilia, gli esami da richiedere secondo le indicazioni delle Linee Guida della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e Trombosi (SISSET) sono:

- Proteina S
- Proteina C
- Antitrombina III
- Fattore V di Leiden
- Mutazione GA20210 della Protrombina
- Omocisteina
- Fattore VIII (attività coagulante %)
- LAC, Anticorpi anticardiolipina (ACA) e anti beta2glicoproteina I (antiBeta2GPI)

metanalisi 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. L'effetto sembra aumentare all'aumentare della durata d'uso e al diminuire degli anni dall'ultimo utilizzo⁽¹³⁾

- **Fertilità:** la contraccezione ormonale protegge la fertilità con modalità dirette e indirette:

1. Dirette: perché riduce il rischio di cisti ovariche benigne e di interventi correlati; rallenta la comparsa e la progressione di fibromi e delle patologie, ovariche e non, ad essa associate;

2. Indirette: grazie alle visite ginecologiche associate alla sua prescrizione, consente una migliore prevenzione di stili di vita negativi per la fertilità (fumo), di condizioni quali sovrappeso e obesità, nonché la diagnosi precoce di malattie che possono ridurre la fertilità (malattie sessualmente trasmesse, infezioni pelviche, ma anche endometriosi, fibromatosi, malattie dismetaboliche, disendocrine o cardiovascolari)

Linee guida per la prescrizione dei CO

La scelta del giusto metodo contraccettivo non può prescindere dalla valutazione dello stato generale di salute della paziente, pertanto deve essere eseguita un'accurata valutazione per l'identificazione di eventuali fattori di rischio.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

La valutazione medica si basa su:

- raccolta dell'anamnesi familiare e della storia clinica per evidenziare la presenza di fattori di rischio personali o familiari che impongano particolari precauzioni nell'uso
- la misurazione della pressione arteriosa per identificare le donne con ipertensione non nota

Prima di prescrivere una contraccezione con estrogeni orali, si rende necessaria la raccolta di un'anamnesi personale e familiare con particolare

attenzione agli eventi trombotici.

Bisogna quindi **indagare su patologie familiari come:**

- malattie cardiovascolari e tromboemboliche venose e arteriose
- dislipidemia
- diabete

Nel caso in cui un'attenta valutazione anamnestica individui pazienti a rischio elevato si procede con esami ematochimici come la ricerca degli indicatori di trombofilia (tabella 1).

L'anamnesi fisiologica e patologica remota dovrà valutare:

- peso e altezza (obesità: BMI o indice di massa corporea > 30)
- fumo: numero sigarette/giorno (più o meno di 15 sigarette al giorno)
- età (maggiore o minore di 35 anni)
- malattie cardiovascolari (cardiopatía ischemica, malattie cerebrovascolari, tromboembolismo venoso pregresso o trombofilia nota, cardiopatie valvolari, dislipidemia, ipertensione)
- malattie neurologiche (emicrania con o senza aura, epilessia in trattamento con farmaci che possano avere interferenze metaboliche con gli anti-concezionali)
- connettiviti e LES (grado di attività della malattia, presenza degli anticorpi antifosfolipidi)
- diabete (presenza di danno d'organo, durata della malattia)
- malattie gastroenterologiche (calcolosi della colecisti e delle vie biliari, storia di colestasi su base ormonale, sindrome da malassorbimento, epatite cronica / cirrosi, neoformazioni epatiche)
- emoglobinopatie
- patologie ginecologiche: Tumori ormonodipendenti, sanguinamento uterino di natura non definita, pregressi eventi ostetrici avversi (poliabortività, preeclampsia severa, grave IUGR, distacco di pla-

centa, morte endouterina)

Infine è molto importante valutare la **terapia farmacologica in atto** e le possibili interazioni con i contraccettivi orali: antiepilettici, antibiotici, antiretrovirali, fitoterapici, lassativi o sostanze che riducono l'assorbimento intestinale.

Dopo aver valutato clinicamente la paziente si procede alla definizione della categoria di rischio. In assenza di precise indicazioni cliniche o anamnestiche, non è necessario eseguire esami ematochimici prima della prescrizione iniziale dei contraccettivi ormonali.⁽¹⁶⁾

Il CDC (Centers for Disease Control) nel 2016 ha modificato le tavole precedenti della OMS per i criteri di eleggibilità alla contraccezione.

Su questa base, si sono definite le condizioni che rendono inaccettabile il rischio legato all'assunzione di estroprogestinici (**controindicazioni assolute**):⁽¹⁷⁾

- età >35 anni in paziente fumatrice di >15 sigarette al giorno
- gravidanza
- molteplici fattori di rischio per patologia cardiovascolare (età avanzata, fumo, diabete, ipertensione)
- ipertensione arteriosa (sistolica =160 mmHg o diastolica =100 mmHg) non controllata dalla terapia o con presenza di danno d'organo
- tromboembolismo venoso pregresso o in atto
- mutazioni trombogeniche note
- ischemie miocardiche note
- malattia cerebrovascolare pregressa o in atto
- patologie valvolari cardiache, ipertensione polmonare, alto rischio di fibrillazione atriale, storia di endocardite batterica (anche subacuta)
- LES in fase attiva o diabete da più di 20 anni con compromissione d'organo
- emicrania con aura (ogni età)
- cancro alla mammella (non è controindicato nella neoplasia benigna o nella storia familiare di patologia mammaria)
- cirrosi
- adenoma epatocellulare o epatoma maligno
- obesità con BMI > 40 kg/m²

Vanno usati con cautela, e richiedono accertamenti e/o monitoraggio, nonché la scelta di una particolare molecola o formulazione in queste situazioni (**controindicazioni relative**):

- quando vi sia l'associazione di due o più fattori di rischio tra questi: fumo (<15 sigarette/die), età >35 anni, diabete, ipertensione controllata con i farmaci, obesità (BMI < 40 Kg/m²)
- dislipidemia familiare: È consentito l'uso di pillola

con colesterolo LDL <160 mg/dl e trigliceridi <250 mg/dl. Monitoraggio di laboratorio a 3-6 mesi

- ipertensione controllata dalla terapia, in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare
- LES e malattie reumatiche autoimmuni non in fase attiva, senza positività per anticorpi antifosfolipidi (LAC/ACA/antiBeta2GPI)
- familiarità per eventi tromboembolici o anamnesi positiva per flebiti superficiali ricorrenti. In questo caso effettuare la ricerca di difetti ereditari della coagulazione (eventi tromboembolici venosi in parenti di primo grado di età inferiore a 45 anni o eventi arteriosi in parenti di primo grado di età inferiore a 35 anni)
- emoglobinopatie (talassemia major, drepanocitosi)
- eventi ostetrici avversi: poliabortività, preeclampsia severa, grave IUGR, distacco di placenta, morte endouterina. La possibile associazione con la trombofilia ereditaria o con la presenza di anticorpi antifosfolipidi, pur in assenza di consenso unanime tra gli esperti, consiglia di richiedere lo studio della trombofilia ereditaria ed acquisita
- post-partum con allattamento al seno
- colestasi ormono-dipendente /patologia delle vie biliari sintomatica
- terapia antiepilettica o antibiotica o antivirale con farmaci che interferiscono con il metabolismo dei contraccettivi orali
- intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata: utile la sospensione della pillola almeno un mese prima

Rappresentano **casi particolari**:

- **post-partum**: dopo il parto tutte le donne devono essere informate sui metodi di pianificazione familiare con le seguenti raccomandazioni:
 - non sospendere l'allattamento per iniziare l'uso di un metodo contraccettivo
 - utilizzare un metodo contraccettivo che non abbia effetti avversi sull'allattamento o sulla salute del neonato
- **post-partum con allattamento al seno**: i contraccettivi ormonali combinati possono essere utilizzati dopo 6 mesi dal parto. Il contraccettivo ormonale contenente il solo progestinico può essere utilizzato senza restrizioni dopo 6 settimane dal parto. Non è controindicata la contraccezione di emergenza con levonorgestrel 1,5 mg
- **post-partum in donne che non allattano**: i contraccettivi ormonali combinati possono essere utilizzati con sicurezza dopo 21-28 giorni dal parto (prima è controindicata per l'alto rischio di tromboembolie). Non sono previste in letteratura restrizioni d'uso dopo questo periodo. La contraccezione

ormonale a base di solo progestinico non ha restrizioni d'uso per le donne che non allattano e si può iniziare immediatamente dopo il parto

Nei seguenti casi particolari **è consigliato l'utilizzo di preparati a base di solo progestinico o l'inserimento di uno IUD medicato con Levonorgestrel**, in quanto sembrano essere più sicuri rispetto alle combinazioni di estrogeno-progestinici per via orale, transdermica o intravaginale:⁽¹⁸⁾

- emicrania, in particolare con aura (con sintomi neurologici focali)
 - fumo di sigarette o obesità in donne con età maggiore di 35 anni
 - LES con vasculite, nefrite o presenza di anticorpi antifosfolipidi (in assenza di eventi trombotici nella storia clinica)
 - nel periodo post-partum prima delle tre settimane dal parto (tranne che per lo IUD) nelle donne che non allattano e dopo 6 settimane nelle donne che allattano
 - ipertensione in donne con danno d'organo o età maggiore dei 35 anni
 - dislipidemia
 - trombofilia nota, in assenza di assenza di eventi tromboembolici in atto
- È indicato programmare un primo controllo dopo

3-4 mesi dall'inizio dell'assunzione per verificare:

- effetti collaterali
- sintomi o segni di possibili controindicazioni
- errori di assunzione
- dubbi e preoccupazioni non emersi o non soddisfatti al momento della prescrizione
- soddisfazione globale riguardo al CO
- evoluzione dei fabbisogni (per esempio la necessità di associare contraccettivi di barriera)
- pressione arteriosa
- peso corporeo
- prescrizione di eventuali indagini di laboratorio (condizioni di rischio per dislipidemia o diabete)

Non è necessario prescrivere esami ematochimici periodici di controllo,⁽¹⁹⁾ pertanto le linee guida consigliano controlli successivi annuali o anche più ravvicinati in presenza di fattori di rischio o per altre esigenze cliniche.

Non esistono dimostrazioni di evidenza che le sospensioni periodiche del contraccettivo ormonale siano di qualche utilità per la salute della donna, anzi aumentano il rischio tromboembolico.

Non è necessario sospendere il contraccettivo ormonale mesi prima della ricerca di una gravidanza.

Bibliografia

1. Pincus G, Garcia CR, Rock J, Paniagua M, Pendleton A, Laraque F et al. Effectiveness of an oral contraceptive; effects of a progestin-estrogen combination upon fertility, menstrual phenomena, and health. *Science* 1959; 130:81-83.62:277-284
2. Kaunitz AM. Menstruation: choosing whether and when. *Contraception*. 2000 Dec;62(6):277-84.
3. De Leo V, Musacchio MC et al. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update* 2016 Sep;22(5):634-46
4. Rohan TE, L'Abbe KA, Cook MG, Oral contraceptives and risk of benign proliferative Epithelial disorders of the breast, *Int J Cancer* 50:891, 1992
5. Rafie S et al. Novel oral contraceptive for heavy menstrual bleeding: estradiol valerate and dienogest. *Int J Women's Health* 2013 Jun 12; 5:313-21
6. Berglin et Al, Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010 Nov;39(6):454-60
7. Grimes DA, Jones LB et al. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 29;(4): CD006134
8. Grandi G, Barra F, et al Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019 Feb;24(1):61-70
9. Graziottin A. Pillola contraccettiva: tutti i benefici per la salute della donna. Conferenza stampa di presentazione del sondaggio nazionale su "Le ragazze italiane: sessualità e contraccezione". Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Milano, 20 maggio 2013
10. 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
11. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, et al. Oral Contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 Or BRCA2 mutations, *Br J Cancer* 2004. 91:1911
12. Iversen L et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. 2017 Jun;216(6):580
13. Fernandez E, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a metaanalysis, *Br J Cancer* 84:722, 2001
14. World Health Organization. Medical Eligibility criteria for contraceptive use. Fourth Edition 2009.
15. Royal college of obstetricians and gynecologists: faculty of Sexual and reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC) Update. London July 2010
16. Linee guida regionali sulla prescrizione dei contraccettivi. Bollettino ufficiale regione Lazio n.56 supplemento 2 13.07.2017
17. U.S Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. CDC 2016
18. Medical eligibility criteria for contraceptive use 2009, OMS:
19. OMS Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use 2005; UK Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use 2006)

La compliance dell'uso dei contraccettivi ormonali

L'introduzione della contraccezione ormonale rappresenta una delle più importanti innovazioni dell'ultimo secolo per impatto scientifico, socio-culturale e psicosessuale.

I contraccettivi presentano delle peculiarità rispetto agli altri farmaci:

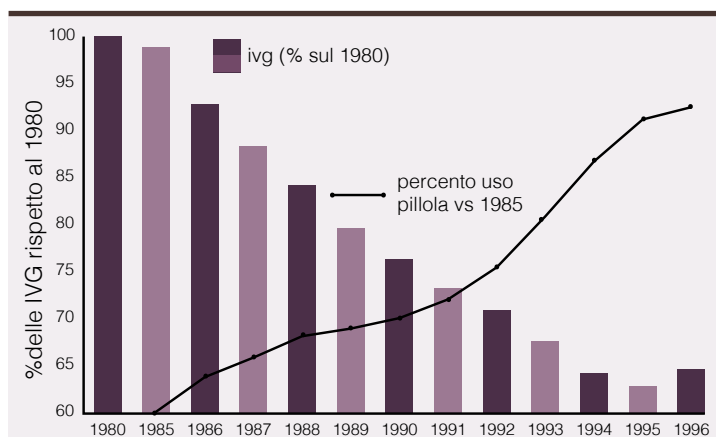
- non hanno lo scopo di prevenire o curare malattie, ma di evitare le gravidanze indesiderate
- sono dotati di grande efficacia solo se la paziente si attiene precisamente alle istruzioni di utilizzo
- i principi attivi sono ormoni che svolgono anche altre funzioni fisiologiche: livelli plasmatici troppo alti o troppo bassi possono determinare l'insorgenza di effetti avversi

Al giorno d'oggi il contraccettivo è diventato uno strumento indispensabile per una corretta pianificazione familiare e favorisce una migliore salute riproduttiva della donna, consentendo di evitare gravidanze indesiderate e quindi di ricorrere all'aborto volontario. Inoltre, favorisce l'emancipazione femminile permettendo una contraccezione sicura e consentendo di modulare la propria sessualità senza i timori della gravidanza non voluta, utilizzando un metodo reversibile, efficace, ben tollerato e sicuro.

Inoltre, nel corso degli anni si sono aggiunte numerose evidenze scientifiche relative al suo ruolo terapeutico e preventivo in numerose situazioni cliniche: acne, irsutismo, dismenorrea, sindrome premestruale, neoplasie ecc.

Uno dei più importanti effetti conseguenti all'introduzione della contraccezione ormonale è rappresentato dalla riduzione del tasso di interruzione volontarie di gravidanza (IVG).

In Italia in seguito all'approvazione della legge 194 del 1978 si è verificato un iniziale aumento delle IVG con un picco nel 1982/1983 cui è seguita una progressiva e costante diminuzione delle stesse dell'ordine di circa il 5% annuo. La riduzione dell'aborto volontario in Italia è strettamente correlata con la diffusione della contraccezione estroprogestinica (da un 6,3% di utilizzatrici nel 1985, fino ad



un 19,4% nel 2001).⁽¹⁾

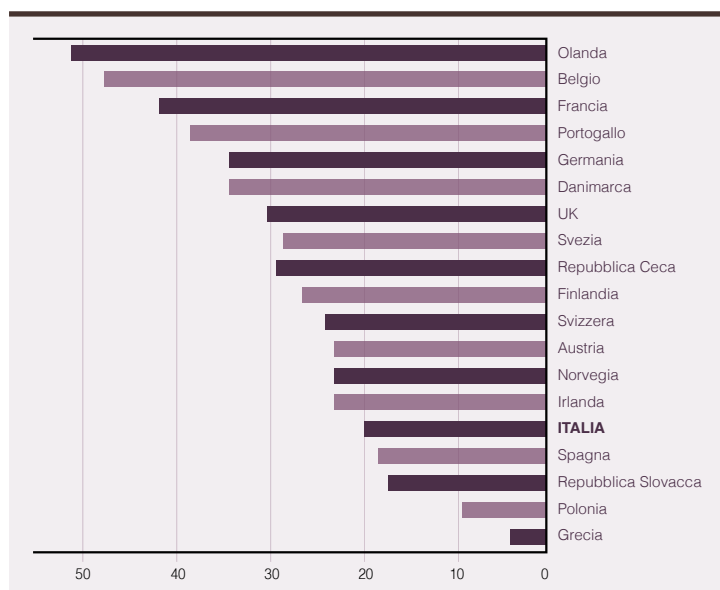
Il tasso globale di IVG non dipende solo dalle gravidanze non desiderate, in quanto vi si può fare ricorso anche per fini terapeutici (patologie fetali, cromosomiche, genetiche o di altra natura, diagnosticabili precocemente con le metodiche di diagnosi prenatale). Escludendo questi casi, i dati di tutto il mondo dimostrano che l'unico modo per ridurre l'aborto volontario è quello di prevenire le gravidanze non desiderate con una buona contraccezione.⁽²⁾

Il grafico 1 mostra come il numero di interruzioni volontarie di gravidanza sia diminuito negli anni parallelamente all'incremento nell'uso dei metodi contraccettivi.

Nonostante ciò attualmente solo un quarto della popolazione italiana tra i 15 e i 54 anni ricorre alla pillola anticoncezionale.

Secondo i risultati di uno studio presentato nel 2016 dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) il 25% delle donne italiane in età fertile utilizza metodi poco sicuri per evitare una gravidanza indesiderata: il 18% ricorre al coito interrotto, il 4% si affida ai metodi naturali e il 3% al caso o altri rimedi. In particolare, risultano a rischio le classi di età più giovani: il 42% delle ragazze di età inferiore ai 25 anni non ha utilizzato alcun metodo contraccettivo durante la prima esperienza sessuale e solo il 43% ha fatto ricorso al preservativo.⁽³⁾

Grafico 1. Variazioni percentuali delle IVG in Italia in funzione del progressivo incremento dell'uso della contraccezione ormonale (dati ISTAT 2002)



*Grafico 2:
Uso della
contraccezione
ormonale in
Europa (2002)
Il tasso di utilizzo
è calcolato
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.*

In Europa il tasso complessivo di utilizzo dei contraccettivi ormonali nelle donne tra i 15 e i 44 anni è del 21,4%, con la massima percentuale in Olanda (51,9%) Belgio (47,4%) e Francia (42,4%). La percentuale più bassa è raggiunta dalla Grecia (4%) e dalla Polonia (9,6%).⁽⁴⁾

In questo scenario l'Italia occupa una delle ultime posizioni (20,2%) (grafico 2).

Relativamente all'Italia, alcuni studi pubblicati nel 2011 riportano un 16,2% di utilizzo della pillola contraccettiva, con marcate differenze regionali: al primo posto, al di sopra della media nazionale, si colloca la Sardegna (31%) seguita dalle regioni settentrionali ad eccezione del Veneto (grafico 3).⁽⁵⁾

La contraccezione ormonale per via orale (CO) costituisce da mezzo secolo una delle soluzioni più adottate. Esiste una vasta letteratura che riferisce i fallimenti dei contraccettivi alla scarsa compliance.

I CO sono il metodo più efficace oggi disponibile per evitare gravidanze indesiderate, purché usati in maniera appropriata. Gli studi clinici dimostrano che, **con un uso corretto del metodo, la percentuale di fallimento nel primo anno è dello 0,1%.**

Nonostante ciò da alcuni studi si evidenzia che nella vita reale tale percentuale salga notevolmente, raggiungendo il 9%⁽²⁶⁾. La non-aderenza viene considerata una delle ragioni primarie per spiegare questa forte differenza: se la paziente non si attiene strettamente alle prescrizioni mediche circa l'utiliz-

zo corretto l'efficacia contraccettiva diminuisce.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ L'efficacia della pillola contraccettiva può essere analizzata basandosi sulle informazioni ottenute circa un uso "perfetto" e "tipico". Le utilizzatrici perfette sono quelle che assumono la pillola in maniera corretta, senza dimenticanze, vomito o diarrea etc. Solo 1 donna su 1000 "perfect users" può avere una gravidanza se utilizza la pillola per un anno; il rischio aumenta a 90/1000 per anno se la donna non la assume in maniera corretta. Infatti indagini effettuate in Italia dall'Istituto Superiore di Sanità, da altri Istituti di Ricerca e da alcune Regioni, dimostrano come **il ricorso all'aborto in Italia derivi nel 70-80% dei casi da un fallimento o da un uso scorretto di metodi per il controllo della fertilità.**⁽⁸⁾⁽²⁶⁾

I fattori responsabili dell'abbandono

Uno studio italiano rivela che circa il **32,7%** delle donne che usavano per la prima volta un contraccettivo orale **ha interrotto l'assunzione entro un anno.**⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Altri lavori indicano che l'interruzione sia più frequente dopo un breve periodo di assunzione, infatti il 10% delle donne solitamente abbandona la terapia entro un mese e il 30-60% entro un anno,⁽¹⁻¹¹⁾ in genere per la comparsa di irregolarità del ciclo mestruale.

Altre pazienti la assumono in modo irregolare o non conforme alle indicazioni (l'efficacia contraccettiva della pillola dipende per la massima parte da una corretta assunzione giornaliera). Si è osservato che nel 42% dei casi di sospensione dell'assunzione del contraccettivo orale la donna prende questa decisione senza consultare il medico e nel 19% dei casi smette del tutto di assumere contraccettivi o sceglie metodiche meno valide in termini di efficacia.

L'aderenza al trattamento è direttamente correlata con la **facilità di utilizzo** del metodo e con i **fenomeni collaterali** che insorgono in corso d'uso.

I motivi che causano la non-aderenza terapeutica possono essere:

- correlati al metodo contraccettivo stesso:
 - interruzione per effetti collaterali minori
 - interruzione per effetti collaterali maggiori
 - interruzione per ridotta compliance
- dovuti ad altre cause:
 - mancata necessità di contraccezione: la donna desidera una gravidanza oppure ha interrotto la relazione e quindi non è più esposta al rischio
 - altri motivi: la stanchezza nell'utilizzo del metodo

Sebbene i contraccettivi orali possono avere alcuni effetti avversi, il rischio complessivo di questi eventi è basso.

I principali effetti collaterali legati all'uso dei CO sono rappresentati da:

- alterazione del ciclo mestruale (spotting, sanguinamenti irregolari, amenorrea)
- nausea e vomito
- cefalea
- tensione mammaria
- ritenzione idrica e aumento di peso
- calo della libido
- disturbi dell'umore
- TVP, ictus, infarto miocardico
- alterazione dei parametri coagulativi
- dislipidemia
- reazioni allergiche

Un interessante studio del 2016 pubblicato sull'European Journal of Contraception & Reproductive Health Care ha analizzato il tasso di abbandono dei metodi contraccettivi ormonali in un campione di 1809 donne italiane, di età compresa tra i 14 e 42 anni, di cui il 10% aveva cambiato il tipo di formulazione estroprogestinica nel corso dello studio.⁽¹²⁾ In questo lavoro trasversale, di tipo retrospettivo, sono state esaminate le cartelle cliniche di tutte le donne in età riproduttiva che erano state visitate presso gli ambulatori del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa (Italia) tra il 2010 e il 2015.

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

Dallo studio è emerso che il 35% delle pazienti aveva interrotto la contraccezione ormonale, di cui il 28% per mancata compliance o per effetti collaterali correlati al metodo.

Le cause di interruzione correlate con la formulazione estroprogestinica erano dovute a:

- effetti collaterali minori nel 20,5 % dei casi
- effetti collaterali maggiori nel 4,5% dei casi
- scarsa compliance con il metodo nel 4% dei casi

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

- il 2,3% delle donne aveva ritenuto che non fosse più necessario
- il 4,6% aveva interrotto il contraccettivo per altri motivi non specificamente correlati al metodo

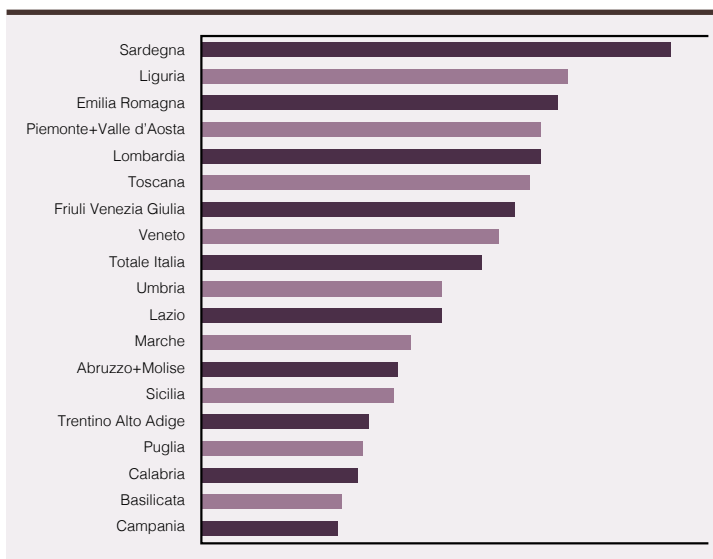


Grafico 3: La contraccezione ormonale in Italia

Gli effetti collaterali responsabili dell'interruzione nella maggior parte delle donne sono risultati essere: sanguinamento irregolare, aumento ponderale, cefalea, disturbi gastrointestinali e calo della libido. In particolare:

- il sanguinamento irregolare è risultato più frequente nelle donne che assumevano la pillola contenente 20 mcg di EE rispetto alla formulazione vaginale o contenente 30 mcg di EE
- l'aumento ponderale era meno frequente con l'utilizzo 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

Tutte le altre cause di abbandono riguardavano una percentuale di donne inferiore al 2,3%.

Solo il 4,4% delle donne ha interrotto il metodo contraccettivo per effetti collaterali maggiori rappresentati da trombosi venosa profonda, alterazione dei parametri coagulativi, dislipidemia, reazioni allergiche, debolezza e crampi o per motivi medici.

Con quali strategie affrontare la non aderenza ai contraccettivi?

Nel 2011 è stata condotta un'indagine su un campione di 2030 donne italiane di età compresa tra 18 e 45 anni finalizzato a comprendere i bisogni e le aspettative delle pazienti utilizzatrici di contraccettivi ormonali.⁽¹³⁾

È emerso che quasi la metà delle donne vive in modo poco sereno la contraccezione, considerandola come un peso.

Questo aspetto sembra generare due diversi comportamenti:

- il non utilizzo della contraccezione ormonale
- l'utilizzo non pienamente aderente: il 40% di questo gruppo di donne, infatti, riferisce di avere dimenticato la pillola almeno una volta nell'ultimo mese

Lo studio rivela che il 75% delle donne desiderano una pillola che le faccia sentire sicure, tranquille, libere, indipendenti, capaci di fare le proprie scelte in tema di contraccezione (attesa citata da circa il 60% delle donne).

Allo stesso tempo il contraccettivo deve essere ben tollerato e pratico da utilizzare (aspetto importante per il 65-70% delle donne) e non deve rappresentare un 'peso' o un impegno (quasi la metà delle donne sottolinea questa esigenza).

Si è osservato che una delle principali motivazioni dell'abbandono è l'insorgenza di effetti collaterali legati alla dose di etinilestradiolo e al tipo di progestinico contenuti nelle varie formulazioni. Quindi, con lo scopo di incrementare la compliance, nel corso degli anni sono state apportate diverse modifiche ai contraccettivi ormonali.

Fin dal 1998, Rosenberg e Waugh hanno dimostrato che circa il 20% delle ragioni addotte come causa di interruzione dei CO era rappresentata dagli effetti collaterali estrogeno-dose-dipendenti (nausea, vomito, tensione mammaria e ritenzione idrica).⁽¹⁴⁾ Oltre a ciò, cominciarono ad evidenziarsi l'aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di CO con alte dosi di estrogeni.

Sulla base di queste osservazioni quindi si sono operate le seguenti modifiche:

1. Cambiamento del tipo di estrogeno utilizzato:

Il mestranolo è stato sostituito dall'etinil- estradiolo (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. Recentemente è stato introdotto anche l'estrogeno naturale con lo scopo di ridurre ulteriormente gli effetti collaterali e aumentare l'accettabilità. La sostituzione dell'EE con **estrogeno naturale**, è stato possibile grazie all'associazione con progestinici come il dienogest (DNG) e il nomegestrolo acetato (NOMAC) entrambi caratterizzati da un potente effetto progestinico a livello endometriale, in grado di correggere lo scarso controllo del ciclo fornito da preparati contenenti E2V o E2 al posto dell'EE.

2. Riduzione del dosaggio estrogenico: Nel cor-

so del tempo si è provveduto a ridurre il dosaggio di mestranolo e successivamente di EE dalla dose di 150 mcg a 50 mcg, poi a 30 mcg fino al dosaggio minimo di 15 mcg. Attualmente la dose più bassa di EE è 15-20 mcg e queste formulazioni, nonostante il basso livello estrogenico, sono in grado di assicurare un'ottima soppressione dell'attività ovarica, in quanto sono associate a progestinici con elevata attività antigonadotropica. Il vantaggio della riduzione di EE, evidenziato da numerosi studi sulle pillole a basso dosaggio (30-35 mcg) è rappresentato principalmente dal minore rischio di effetti collaterali maggiori come trombosi venosa profonda, stroke e infarto del miocardio. Inoltre si ottiene un buon controllo della ciclicità mestruale con una bassa incidenza anche di effetti collaterali minori (nausea, cefalea, tensione mammaria, ritenzione idrica). Con questo tipo di formulazioni la più frequente causa di abbandono è rappresentata dall'aumento di perdite ematiche intermestruali qualora il tipo di progestinico associato non sia in grado di esercitare un buon controllo dell'endometrio.⁽¹⁵⁾

3. Introduzione di nuove molecole progestiniche:

Negli anni '90 vengono introdotti i progestinici di terza generazione (desogestrel, gestrodene e norgestimate) allo scopo di limitare gli effetti clinici e metabolici di tipo androgenico tipici dei progestinici di seconda generazione. Il beneficio derivato dai nuovi progestinici si ripercuote anche sul metabolismo lipidico e glucidico, anche se questi effetti sono controbilanciati da un verosimile aumento del rischio trombotico. Più recentemente sono stati introdotti progestinici con particolari attività quali il derivato dello spironolattone (drospirenone) e i derivati dal progesterone (clormadinone acetato, nomegestrolo acetato).

- il **drospirenone** ha una struttura molecolare e un profilo marcatamente diversi dagli altri progestinici: è dotato di attività anti-mineralcorticoide e anti-androgenica e possiede una spiccata affinità per i recettori del progesterone (simile al progesterone naturale). Grazie soprattutto all'attività anti-mineralcorticoide aiuta a contrastare la ritenzione idrica, motivo per cui risulta particolarmente apprezzato soprattutto da parte di giovani donne, la cui compliance appare molto buona.

- il clormadinone acetato è un derivato del progesterone naturale i cui effetti anti-androgenici sono dovuti all'inibizione competitiva con i recettori per gli androgeni; inoltre agisce anche bloccando la 5 α -reduttasi. L'azione anti-androgenica del clormadinone acetato consente inoltre di proteggere la cute e i capelli delle pazienti durante il trattamento, determinando la riduzione di acne, irsutismo, seborrea e alopecia.

- il ciproterone acetato è l'ormone dotato della migliore attività anti-androgenica e quindi è indicato per le pazienti che presentano malattie dermatologiche androgeno-dipendenti (acne, alopecia androgenica, irsutismo ecc.). Quando il ciproterone acetato viene associato agli estrogeni l'effetto anti-androgenico viene esaltato dall'aumento delle SHBG circolanti, le quali legano a loro volta gli androgeni impedendone il legame con i recettori: l'azione del ciproterone acetato viene così potenziata.

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.⁽¹⁶⁾

4. utilizzo di vie di somministrazioni non orali: la possibilità di sfruttare vie di somministrazioni vaginali, transdermiche e sottocutanee ha permesso di utilizzare bassi dosaggi di EE mantenendo i benefici delle basse dosi con una minore fluttuazione plasmatica degli steroidi, senza aumentare il rischio di sanguinanti irregolari ed evitando il primo passaggio epatico. Un ulteriore vantaggio in termini di aderenza è dato dalla possibilità di non dover assumere il contraccettivo quotidianamente.⁽¹⁷⁾ Gli IUD con solo progestinico e l'impianto vengono inseriti dal ginecologo e la loro efficacia è garantita, a seconda del dispositivo, da 3 a 5 anni.

Il sistema intrauterino con progestinico ha il vantaggio aggiuntivo di agire a livello locale con ridottissime dosi nel circolo sanguigno.

5. l'introduzione di nuovi regimi di somministrazione: un'alternativa alla somministrazione classica orale combinata consiste nella somministrazione in regime continuo della pillola. Il regime tradizionale 21+7 (21 pillole attive e poi 7 gg liberi da ormoni in cui si ha la pseudo-mestruazione) era stato originariamente concepito per imitare il flusso mestruale fisiologico ma si è osservato che:

- l'inclusione di un intervallo libero da ormoni non è dettato da nessuna necessità medica
- molte donne preferirebbero non avere la perdita ematica mestruale mensilmente
- i regimi continui possono ridurre i sintomi indesiderati causati dalla fluttuazione dei livelli ormonali durante l'intervallo libero da ormoni presente nel regime tradizionale 21+7

L'utilizzo del regime continuo, ha migliorato notevolmente la compliance del prodotto. La modalità di assunzione continuativa o in "regime esteso" degli estro-progestinici non è finalizzata soltanto alla contraccezione in senso stretto ma è prevalentemente rivolta alla eliminazione del disagio associato al flusso mensile. Numerose

condizioni cliniche inoltre traggono vantaggio dall'amenorrea: gli anticoncezionali orali assunti con un regime esteso, quindi, sono ideali per le donne che hanno sintomi severi correlati con il loro ciclo mestruale o che mensilmente presentano mestruazioni abbondanti.⁽¹⁸⁾

Questo regime di somministrazione comporta:

- riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania nelle donne in cui il dolore compare durante la settimana di sospensione
- riduzione della frequenza dei sintomi premenstruali (nervosismo, irritabilità, dolori al basso ventre, seno gonfio, crampi)
- minor probabilità di andare incontro ad un'anemia da carenza di ferro (dovuta alle perdite con il sangue mestruale)
- eliminazione o marcata riduzione del dolore mestruale nelle donne affette da endometriosi (per tale patologia la pillola dovrebbe essere assunta proprio con questa modalità)
- riduzione della frequenza delle crisi di epilessia, quando le crisi siano scatenate dalla sospensione della pillola o dall'arrivo delle mestruazioni
- aumento dell'efficacia contraccettiva: dimenticare una pillola all'inizio di una confezione, cioè dopo una settimana di sospensione, è la causa più frequente di gravidanza legata a dimenticanza

L'utilizzo del regime prolungato 24 + 4 (24 pillole attive e 4 pillole di placebo), riducendo l'intervallo di sospensione (da 7 a 4 gg), ha il vantaggio di assicurare un'ottimale soppressione dell'attività ovarica pur in presenza di dosi molto basse di steroidi.

I vantaggi sono:

- aumentare la sicurezza contraccettiva (migliore compliance grazie all'assunzione giornaliera senza pause)
- ridurre la comparsa di sintomi premenstruali o da caduta di ormoni
- mantenere livelli costanti di progestinico nelle associazioni con progestinici a lunga emivita (drospirenone)

Tale regime di somministrazione sembra utile soprattutto nel trattamento della dismenorrea e della sintomatologia premenstruale rispetto alla classica formulazione 21 + 7. Con questo tipo di schema terapeutico, qualora fosse necessario, si può passare al regime continuo eliminando le quattro pillole placebo e proseguendo con l'assunzione del blister successivo. Anche con le normali pillole monofasiche (a schema terapeutico 21/7) è possibile passare al regime continuo non rispettando la settimana di sospensione ma prendendo quindi di continuo due-tre blister.

Inoltre tra le modalità di assunzione suggerite in passato figurava spesso la sospensione di 12 mesi all'anno e la sospensione per congrui periodi

ogni 4-5 anni di trattamento con CO. Si trattava di comportamenti prudenziali, derivanti dall'uso di formulazioni con dosi decisamente superiori a quelle attuali, basate sul concetto di non sopprimere troppo a lungo l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie e sulle osservazioni di un incremento dei lipidi sierici e su un conseguente ipotetico rischio cardiovascolare. Attualmente non esistono dati a favore di una riduzione del basso rischio cardiovascolare o dei casi di amenorrea post-pillola grazie all'interruzione periodica del CO.⁽¹⁹⁾ L'interruzione periodica dell'estroprogestinico si traduce in ovulazioni imprevedibili e rende maggiormente possibili gravidanze indesiderate, per cui la sospensione, soprattutto coi preparati attualmente disponibili, non dovrebbe essere praticata.⁽²⁰⁾ Nel regime 24 + 4, la riduzione dell'intervallo di sospensione (che passa da 7 a 4 gg), assicura una ottimale soppressione dell'attività ovarica pur in presenza di dosi molto basse di steroidi.

La compliance d'uso di un contraccettivo orale è largamente influenzata dai seguenti fattori:

- **semplicità e comodità d'uso:** al fine di minimizzare le dimenticanze o gli errori nell'assunzione sono stati formulati contraccettivi ormonali che sfruttano vie di somministrazione non orale e che dismettono gli ormoni per periodi più prolungati (cerotto, anello vaginale, impianti sottocutanei). L'utilizzo della somministrazione continua (una compressa da assumere tutti i giorni, senza pause), tipica dei regimi 24 + 4 o della formulazione con solo progestinico, aumenta l'aderenza allo schema terapeutico diminuendo il rischio di dimenticanze.⁽²¹⁾

Un altro elemento da tenere in considerazione è la pronta disponibilità di una nuova confezione. Almeno il 10% delle donne dichiara di sospendere il trattamento per problematiche logistiche relative al recarsi dal medico per procurarsi una nuova ricetta: in uno studio recentemente pubblicato è stato documentato come solo il 30% delle donne si rifornisce in tempo della confezione successiva, mentre il 70% non è regolare nell'assunzione, esponendosi di conseguenza al rischio di gravidanze non desiderate. L'immissione in commercio di preparati in multiconfezione da 3-6 mesi, favorisce l'assunzione regolare del metodo rispetto alla prescrizione per un solo ciclo, e porta ad un vantaggio economico.

- **tollerabilità del farmaco:** la minimizzazione degli effetti collaterali è uno dei più importanti fattori da tenere in considerazione in quanto influenza fortemente il rapporto della donna con il contraccettivo. L'aderenza terapeutica è condizionata dalla comparsa di:

- effetti collaterali minori (cefalea, nausea, tensione

- mammaria, peggioramento dell'acne, aumento di peso, depressione)

- disturbi del ciclo (sanguinamenti intermestruali, amenorrea)

- paura di sviluppare importanti complicazioni (trombosi, infarto, tumore al seno, sterilità, ipertensione)

Il vantaggio della riduzione del dosaggio estrogenico ha ridotto sensibilmente gli effetti collaterali estrogeno-dipendenti (nausea, mastodinia e cefalea) ma l'abbassamento delle dosi può determinare alcune problematiche che contribuiscono alla diminuzione della compliance, come **l'aumento dei sanguinamenti irregolari** (qualora il tipo di progestinico associato non sia in grado di esercitare un buon controllo dell'endometrio). Le formulazioni più recenti hanno dimostrato, nonostante le bassissime dosi, di esercitare un buon controllo del ciclo, con un'incidenza di spotting, tra il 10% e il 13%. Nel complesso comunque l'incidenza di queste perdite risulta bassa e clinicamente accettabile tanto da non influenzare in maniera sensibile l'assunzione della pillola e portare alla sua interruzione. Inoltre, l'incidenza delle perdite ematiche irregolari risulta concentrata nei primi 3 cicli (con una marcata riduzione della loro comparsa nei cicli successivi) e raggiunge un plateau dopo circa 6 mesi.

- **l'età della paziente:** gli studi sulle adolescenti sottolineano come spesso queste pazienti dimentichino di assumere i contraccettivi o ne sospendano l'uso. Un uso scorretto non solo espone al rischio di gravidanze indesiderate, ma aumenta anche gli effetti collaterali del contraccettivo stesso, come per esempio i sanguinamenti intermestruali.⁽²³⁾ Le adolescenti dimenticano in media circa 3 pillole per ogni ciclo e per tale ragione discontinuano l'assunzione fino al 50% dei casi nei primi 3 mesi.

I fattori di rischio per le dimenticanze comprendono:

- caratteristiche personali delle ragazze

- aspetti culturali

- scarsa informazione

- mancato coinvolgimento nel processo decisionale

- **presenza di fenomeni collaterali positivi** (effetto cosmetico): Molta importanza per l'aderenza terapeutica ha il rinforzo positivo dato dalla presenza di effetti collaterali graditi alla paziente durante l'assunzione della pillola anticoncezionale. La presenza di progestinici con particolari attività, anti-androgenica o anti-mineralcorticoide, garantisce alla somministrazione anche un gradito «effetto cosmetico».

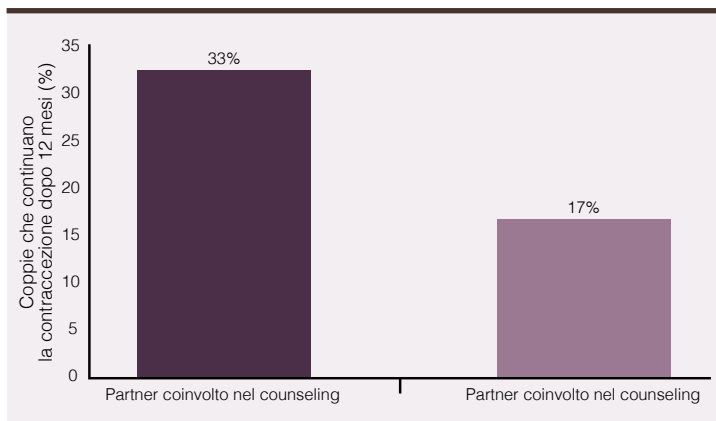
- il drospirenone, grazie all'attività antimineralcorticoide, aiuta a ridurre la ritenzione idrica e ha un effetto positivo sul peso corporeo

- i progestinici di terza generazione e il clormadinone acetato, dotati di attività anti-androgenica, aiutano a risolvere problematiche di acne, seborrea e alopecia

- **basso costo:** la disponibilità di acquisto di multiconfezioni garantisce un risparmio economico nel lungo periodo e quindi è favorevole sul piano dell'aderenza.

- **il rapporto tra medico e paziente:** è necessario che il medico dedichi un tempo adeguato al counseling contraccettivo, ascoltando la paziente relativamente alle sue necessità, preferenze, difficoltà e paure relativamente al trattamento. Occorre che medico e donna siano bene informati sulle opzioni disponibili, in modo da scegliere insieme, in un dialogo aperto, il contraccettivo più adatto con l'obiettivo di migliorare la soddisfazione del trattamento. Il curante deve informare la paziente utilizzando un linguaggio chiaro e comprensibile, proponendo una strategia contraccettiva adatta allo stile di vita e alle particolari necessità della donna.

- **il coinvolgimento del partner:** molti studi indicano che gli uomini hanno un ruolo importante nella motivazione e nella definizione di una sana contraccezione. Il sostegno del partner infatti incide: sulla motivazione,



sull'uso corretto di un metodo contraccettivo e sul grado di soddisfazione della coppia rispetto al metodo prescelto. Gli studi riportati confermano che la percentuale di continuazione di un contraccettivo a distanza di un anno è doppia fra le donne che hanno coinvolto il partner nel processo decisionale.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

Grafico 4: La continuazione ad un anno risulta raddoppiata quando il partner è coinvolto nel counseling (A. Graziottin: contraccezione ormonale, Le ragioni forti della compliance e dell'aderenza alla terapia; 2007)

Bibliografia

1. Shears KH. Increasing contraception reduces abortion. Network 2002; 21:28-33.
2. Arisi E. Strategie da applicare per ridurre il ricorso alla IVG. In: Atti del 78° Congresso SIGO, 43° Congresso AOGOI, 10° Congresso AGUI, Perugia novembre 2002. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2002.
3. Donne e accesso alla contraccezione ormonale. Fondazione Onda Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere www.ondaosservatorio.it. Marzo 2019
4. Ministero della Salute, Lo stato di salute delle donne in Italia, marzo 2008
5. Istat 2011 Roma. Indagine multiscopo sulle famiglie.
6. Kubba A et al. Lancet 2000; 356: 1913-9
7. Rosenberg MJ et al. Fam Plann Perspect 1998; 30: 89-92
8. "Relazione del Ministro della salute sulla attuazione della legge concernente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza", (dati preliminari anno 2002, dati definitivi anno 2001), Presentata dal Ministro della salute, Trasmessa alla Presidenza il 31 agosto 2003.
9. Ministero della Salute 2008. Lo stato di salute delle donne in Italia Primo Rapporto sui lavori della Commissione "Salute delle Donne"2008. Roma: Ministero della Salute.
10. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349)
11. Ramstrom KC, Baron AE, Crane LA, et al. Predictors of contraceptive discontinuation in a sexual transmitted disease clinic population. Perspect Sex Reprod Health 2002; 34:146-52
12. Fruzzetti et al, 2016 The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 21:6, 449-454, DOI:10.1080/13625187.2016.1234598
13. Indagine GfK Eurisko 2011
14. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:577-82.
15. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:13-24.
16. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update. 2006;12:169-178
17. Jain S, Vaid NB, Narang Y, et al. A randomised controlled trial comparing the efficacy and side-effects of intravaginal ring (Nuva Ring) with combined oral hormonal preparation in dysfunctional uterine bleeding. J Clin Diagn Res. 2016;10:21-24.
18. Edelman A. et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 29;(7)
19. Speroff L et al, Glass RH, Kase NG. Oral contraception In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Baltimore: Lippincott William & Wilkins; 2005: 861-942.
20. Lesniewski R and Prine L Initiating hormonal contraception Am Fam Physician 2006; 74:105-112.
21. Audet MC et al. JAMA 2001; 285: 2347-54 Jakimiuk A et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2006; 11(S1): 68-9
22. Poindexter A, The emerging use of the 20-mcg oral contraceptive. Fertil Steril 2001; 75:457-65
23. Dardano KL et al. Contraceptive compliance. Obstet & Gynecol Clin North Am 2000; 27: 933-41.
24. Terefe A, Larson CP. Modern contraception use in Ethiopia: does involving husbands make a difference? Am J Public Health 1993 Nov; 83(11): 1567-71.
25. Herndon N. Men influence contraceptive use. Network 1998 Spring; 18(3): 13.
26. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011 May;83(5):397-404. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.021. Epub 2011 Mar 12

Questionario ECM

Per ottenere i crediti ECM il questionario dovrà essere compilato direttamente sul sito www.ecmclub.org dopo aver visionato i moduli formativi obbligatori

La definizione di “aderenza terapeutica” secondo l’OMS è:

- il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante
- la compliance terapeutica relativa alle malattie croniche
- l’atteggiamento del paziente nei confronti del medico
- la coincidenza tra le aspettative e le necessità del paziente e le prescrizioni del curante

Quando si parla di prescrizioni terapeutiche ci si riferisce:

- allo stile di vita
- esclusivamente alle terapie farmacologiche
- alle terapie farmacologiche e allo stile di vita
- alle terapie farmacologiche, allo stile di vita e alle prescrizioni dietetiche

Per ottenere un buon risultato terapeutico è importante che il paziente:

- assuma i farmaci nei tempi indicati dal medico
- rispetti la posologia corretta
- prosegua la cura per tutto il tempo consigliato dal medico
- osservi tutti i comportamenti citati

Quale delle seguenti affermazioni è errata?

- La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l’efficacia del trattamento stesso
- L’aderenza è un importante “modificatore” dell’efficacia dei sistemi sanitari
- Migliorare l’aderenza alle prescrizioni del medico non determina un impatto sui costi sanitari
- Aumentare l’aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore di ogni miglioramento di specifici trattamenti terapeutici

In quale modo la non-aderenza alle terapie si riflette sulla spesa sanitaria?

- Spreco di risorse per acquisto di unità non consumate
- Ridotta efficacia del trattamento
- Aumento degli accessi al SSN per l’aggravarsi della patologia
- Tutte le risposte sono esatte

Il termine compliance:

- non è mai usato come sinonimo di aderenza
- indica un’asimmetria decisionale tra il medico, che pone indicazione al trattamento, ed il paziente, che deve attenersi alle prescrizioni avendo la piena responsabilità dell’efficacia del trattamento
- indica un’alleanza terapeutica tra medico e paziente
- sottolinea il ruolo attivo del paziente e la sua partecipazione al trattamento proposto

Il termine aderenza indica:

- una responsabilità condivisa tra paziente e medico, il quale deve fornire istruzioni chiare e comprensibili sul trattamento proposto
- un’asimmetria decisionale tra il medico, che pone indicazione al trattamento, ed il paziente, che è tenuto a seguire le sue indicazioni
- una relazione fortemente asimmetrica in quanto il medico decide quale sia il modo migliore di procedere per la salute del paziente non tenendo conto delle sue preferenze o esigenze
- tutte le risposte sono errate

L’alleanza medico-paziente (mutual decision making) è:

- un sinonimo di compliance
- un patto tra medico e paziente, frutto di un dialogo al termine del quale si stabilisce un progetto terapeutico

- indice di un rapporto di natura paternalistica
- una relazione asimmetrica

Si parla di non-aderenza primaria quando:

- i pazienti non si procurano i farmaci che gli sono stati prescritti
- il paziente interrompe una terapia già iniziata
- la terapia viene interrotta per mancanza di motivazione
- il paziente assume correttamente la cura

Quando il paziente interrompe in maniera autonoma una terapia già iniziata si parla di:

- non aderenza primaria
- non aderenza-secondaria
- non aderenza sporadica
- nessuna delle risposte

Quale delle seguenti affermazioni relative alla non-aderenza è errata?

- È un fenomeno di vasta portata che investe tutti gli ambiti della medicina, con notevoli conseguenze per il singolo paziente e la comunità
- Determina un aumento dei costi sanitari
- Causa un aumento di mortalità e morbilità
- È un fenomeno “del tutto o nulla”

La mancanza di aderenza sporadica:

- si presenta quando i pazienti non hanno compreso in modo corretto il regime terapeutico prescritto
- si verifica in genere in pazienti che assumono abbastanza regolarmente la terapia ma che, per motivi di distrazione o di stile di vita poco regolare, sporadicamente dimenticano l'assunzione del farmaco
- è la forma meno comune di non-aderenza
- si presenta quando i pazienti riducono volontariamente le dosi prescritte di farmaci, ne interrompono l'assunzione, o addirittura non iniziano affatto il trattamento

Tra i seguenti fattori qual è il più significativo nel determinare l'abbandono della terapia?

- Il non utilizzo di «pill reminders»
- Sfiducia nell'efficacia del farmaco
- Timore di avere effetti collaterali
- La complessità del regime terapeutico

Quale delle seguenti affermazioni è falsa?

- Le caratteristiche della comunicazione medico-paziente (linguaggio verbale e non verbale, il modo di ascoltare e di proporre)

influenzano l'entità dell'adesione alle cure agendo sulla motivazione del paziente a iniziare e/o continuare il trattamento

- L'aderenza è direttamente proporzionale alla complessità dello schema terapeutico
- Il sistema farmaceutico ricopre un ruolo importante: la disponibilità del farmaco prescritto nelle farmacie, il costo del ticket, la classe di rimborsabilità possono favorire o scoraggiare la corretta assunzione delle terapie prescritte
- La razza di appartenenza è un fattore predittivo dell'adesione e ciò è legato alle proprie credenze culturali circa le malattie e la fiducia nelle cure proposte

Quale dei seguenti fattori sociali ed economici hanno mostrato un grosso impatto sul grado di adesione?

- Basso livello culturale
- Pregiudizi culturali circa la malattia e i trattamenti
- Le difficoltà in ambito familiare
- Tutte le risposte

La scala di Morisky:

- è un questionario somministrato direttamente al paziente per valutare l'aderenza alle prescrizioni del medico
- riguarda la misurazione dei livelli plasmatici di principio attivo del farmaco che il paziente dovrebbe avere assunto
- non è un metodo di misurazione dell'aderenza
- è un sistema di monitoraggio elettronico che viene applicato alle confezioni consegnate al paziente

Quale dei seguenti fattori non è uno dei cinque fattori che influenzano l'aderenza terapeutica?

- La malattia
- Il paziente
- Gli operatori sanitari
- I social network

Quali sono gli elementi che concorrono a determinare il comportamento del paziente nei confronti della terapia?

- La consapevolezza della malattia e dei rischi ad essa associati
- La percezione dell'efficacia del trattamento
- Il costo della terapia
- Tutte le risposte

La non aderenza in caso di assunzione di contraccettivi orali ha come conseguenza:

- la possibilità di gravidanze indesiderate

- nessun effetto collaterale importante
- emorragie uterine
- diminuzione della fertilità

Cosa indica che un paziente è persistente nella terapia?

- Quando prosegue la cura per tutta la durata di trattamento prevista
- Quando ha la motivazione per assumere la terapia
- Quando assume correttamente la terapia nell'arco della giornata
- Nessuna delle risposte

Qual è l'elemento motivazionale più importante in grado di stimolare il paziente ad osservare precisamente le prescrizioni mediche?

- La disabilità e la sintomatologia correlati alla malattia
- Il basso costo dei farmaci
- La vicinanza ai centri di cura
- Il sostegno dell'ambiente familiare

Quale dei seguenti fattori è importante nel determinare l'aderenza alla terapia prescritta?

- Il numero di compresse da assumere durante la giornata
- Gli orari diversi di assunzione dei vari farmaci
- Le dimensioni e il sapore del farmaco
- Tutte le risposte

Quale dei seguenti progestinici è dotato di attività anti-mineralcorticoide?

- Levonorgestrel
- Drospirenone
- Ciproterone acetato
- Gestodene

Quali delle seguenti modifiche alle formulazioni sono state apportate nel corso degli anni?

- Progressiva riduzione del dosaggio della componente progestinica
- Aumento del dosaggio estrogenico
- Progressiva riduzione del dosaggio della componente estrogenica
- Non sono state fatte modifiche significative dalla prima formulazione estroprogestinica messa in commercio

Quale delle seguenti affermazioni è errata?

- La prima associazione estro-progestinica è stata prodotta negli Stati Uniti con la finalità del controllo del ciclo mestruale

- Per rendere accettabile la contraccezione orale alle donne, ai medici e all'opinione pubblica si decise che il ciclo di somministrazione degli anticoncezionali orali dovesse imitare il ciclo mestruale naturale, con un ciclo di 21 giorni di terapia seguiti da una pausa di 7 giorni senza pillola
- Nel corso degli ultimi decenni sono state apportate molte modifiche ai contraccettivi orali per migliorare la loro efficacia, accettabilità e tollerabilità
- La prima pillola anticoncezionale prodotta conteneva etinil-estradiolo e drospirenone

Le diverse preparazioni di CO presenti in commercio differiscono tra loro per:

- regime di somministrazione
- differente dosaggio e tipo di estrogeni
- differente progestinico
- tutte le risposte sono esatte

Le donne con bassa aderenza all'utilizzo quotidiano dei contraccettivi orali:

- possono usufruire di altre forme di contraccezione come IUD o impianti sottocutanei
- non hanno alternative all'utilizzo dei mezzi di barriera
- possono beneficiare di un cambiamento della dose di estrogeni
- nessuna delle risposte

Cosa si intende per formulazione bifasica?

- I dosaggi di estrogeno e progestinico non sono costanti, perché nei primi 7 giorni è più alto il dosaggio estrogenico, nei successivi 15 giorni è più elevato quello progestinico
- Il dosaggio ormonale è costante per tutta la durata del ciclo. La pillola deve essere assunta continuativamente ma solo le prime 24 pillole contengono ormoni, le rimanenti sono placebo
- Contiene tre diversi dosaggi di estrogeno e progestinico. L'estrogeno è inizialmente basso per 6 giorni, più alto nei successivi 5 giorni, per poi tornare ai livelli di partenza negli ultimi 10 giorni; il progestinico invece incrementa costantemente nelle tre fasi di dosaggio
- L'assunzione in continuo degli estroprogestinici

Il contraccettivo a base di solo progesterone:

- non deve essere prescritto durante l'allattamento
- deve essere assunto per 21 gg e poi bisogna fare 7 gg di sospensione
- contiene levonorgestrel
- è indicato per le pazienti che presentano controindicazioni all'uso degli estrogeni

La somministrazione di estro-progestinici garantisce l'effetto contraccettivo tramite:

- il blocco dell'ovulazione
- l'incremento della viscosità e della cellularità del muco cervicale
- la riduzione dell'attività proliferativa endometriale, per induzione di una precoce attività secretoria e risposta simil-deciduale dello stroma
- tutte le risposte

Cosa determina i particolari effetti extra-contraccettivi di ogni formulazione estroprogestinica?

- Il differente tipo di estrogeno
- Il differente tipo di progestinico
- Il dosaggio estrogenico
- Il regime di somministrazione

Quale dei seguenti è la forma di estrogeno maggiormente utilizzata nei CO?

- Estrone
- Estradiolo
- Etinil-estradiolo
- Estriolo

L'indice di Pearl:

- è la misura dell'efficacia di un metodo contraccettivo
- quanto più è alto tanto maggiore è l'efficacia contraccettiva
- indica il numero di gravidanze verificatesi nell'arco di un anno in 100.000 donne che utilizzano lo stesso metodo contraccettivo
- non si utilizza per valutare l'efficacia dei contraccettivi somministrati per via orale

Relativamente alla sindrome premestruale:

- non è legata a fattori ormonali, quindi la somministrazione di CO non ha alcun effetto
- nelle donne che assumono la pillola anticoncezionale, per effetto del riequilibrio ormonale, si può osservare una riduzione della frequenza dei molteplici disturbi legati al periodo premestruale (soprattutto depressione e irritabilità)
- tra i vari binomi contraccettivi, il meno efficace nel ridurre la sindrome premestruale è quello contenente etinilestradiolo e drospirenone
- non si manifesta con sintomi emozionali e comportamentali legati alla fase del ciclo

Qual è il rapporto tra contraccezione ormonale e fertilità?

- l'utilizzo di CO può intaccare la futura fertilità in quanto alla sospensione non è garantita la ripresa dell'attività ovarica
- i CO peggiorano la fertilità in quanto aumentano il rischio di cisti ovariche benigne e di interventi correlati
- la contraccezione ormonale protegge la fertilità con modalità dirette e indirette
- l'utilizzo di CO non ha alcun effetto sulla fertilità

Prima di prescrivere una contraccezione con estroprogestinici orali è necessario:

- effettuare lo screening trombotico
- prescrivere esami ematochimici
- eseguire esami ecografici addomino-pelvici
- raccogliere accuratamente i dati anamnestici familiari e personali per individuare fattori di rischio

Secondo le indicazioni delle Linee Guida della Società Italiana Trombosi ed Emostasi, quale dei seguenti valori non controindica l'uso di contraccettivi estroprogestinici?

- Polimorfismo per MTHFR in assenza di iperomocisteinemia
- Mutazione per fattore V Leiden
- Mutazione G20210A della Protrombina
- Positività per LAC, Anticorpi anticardiolipina (ACA) e anti beta2glicoproteina I (antiBeta2GPI)

Quale delle seguenti affezioni non rappresenta una controindicazione all'utilizzo dei CO?

- Indice di massa corporea (BMI) >35 kg/m²
- Pregressa ischemia miocardica
- Ipertensione arteriosa (sistolica =160 mmHg o diastolica =100 mmHg) non controllata dalla terapia o con presenza di danno d'organo
- Cirrosi epatica

Nelle donne che allattano:

- i contraccettivi ormonali combinati possono essere utilizzati dopo 18 mesi dal parto
- è controindicata la contraccezione di emergenza con levonorgestrel 1,5 mg
- il contraccettivo ormonale contenente solo progestinico può essere utilizzato senza restrizioni dopo 6 settimane dal parto
- il contraccettivo ormonale contenente solo progestinico è controindicato

In caso di anemia sideropenica:

- l'utilizzo dei CO è vantaggioso in quanto riduce il sanguinamento mestruale mensile e le metrorragie disfunzionali

- vi è controindicazione assoluta all'utilizzo della contraccezione
- la formulazione a base di estradiolo valerato e dienogest ha dimostrato di non essere in grado di ridurre l'entità del flusso ematico
- è necessario correggere la sideremia prima di poter iniziare la terapia estroprogestinica

In quali delle seguenti patologie non è previsto un uso terapeutico dei CO?

- Artrite reumatoide
- LES
- Sindrome premestruale
- Endometriosi

Relativamente all'ambito oncologico:

- l'inibizione dell'ovulazione determinata dall'uso della pillola svolge un effetto protettivo per il tumore ovarico
- non si sono osservate correlazioni tra utilizzo dei CO e carcinoma colon-rettale
- l'uso di estroprogestinici per almeno un anno aumenta del 50% il rischio di carcinoma endometriale
- gli estroprogestinici sono associati ad un aumento significativo del rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio

Quali sono le possibili vie di somministrazione della contraccezione ormonale?

- Transdermica
- Orale
- Vaginale
- Tutte le risposte

Tra i fattori che influiscono sull'aderenza ai CO, quale ruolo è svolto dal partner?

- Nessun ruolo
- La percentuale di continuazione di un contraccettivo a distanza di un anno è la metà fra le donne che hanno coinvolto il partner nel processo decisionale
- Il sostegno del partner infatti incide negativamente sulla motivazione, sull'uso corretto di un metodo contraccettivo e sul grado di soddisfazione della coppia rispetto al metodo prescelto
- Il coinvolgimento del partner svolge un ruolo importante nella motivazione e nella definizione di una sana contraccezione

La dimenticanza di una pillola:

- non ha alcun effetto sul rischio di gravidanza qualora la pillola dimenticata sia una di quelle della prima settimana di assunzione

- è più frequente nelle adolescenti
- è più frequente nelle donne in età perimenopausale
- non aumenta la possibilità di effetti collaterali, come i sanguinamenti indesiderati

Tra i seguenti effetti collaterali, qual è la più frequente causa di abbandono della terapia?

- Sanguinamenti irregolari
- Calo della libido
- Secchezza vaginale
- Gonfiore addominale

Quali sono i desideri delle donne relativi all'assunzione del contraccettivo?

- Non deve essere considerato un peso
- Deve far sentire la donna sicura e tranquilla
- Deve essere ben tollerato e pratico da utilizzare
- Tutte le risposte sono esatte

Quale delle seguenti molecole non è un progestinico?

- Levonorgestrel
- Norgestimato
- Estradiolo valerato
- Desogestrel

Quali sono i vantaggi ottenuti dalla riduzione della componente estrogenica?

- Minore rischio di effetti collaterali maggiori come trombosi venosa profonda, stroke e infarto del miocardio
- Buon controllo della ciclicità mestruale
- Bassa incidenza di effetti collaterali minori (nausea, cefalea, tensione mammaria, ritenzione idrica)
- Tutte le risposte

Il fattore più importante per prevenire una gravidanza indesiderata durante l'utilizzo dei contraccettivi orali è:

- l'aderenza terapeutica: assumere il farmaco seguendo correttamente le istruzioni
- non dimenticare più di 3 compresse
- non osservare il periodo di sospensione
- nessuna delle risposte è corretta

Per quale motivo l'utilizzo del regime continuo migliora la compliance?

- L'assunzione giornaliera diminuisce il rischio di dimenticanze o errori durante la sospensione
- Per il miglioramento della dismenorrea e della sindrome premestruale
- Per l'eliminazione del disagio associato al flusso

mestruale

- Per tutti i motivi citati

Quali delle seguenti molecole sono prive di effetto androgenico?

- Progestinici di prima generazione
- Progestinici di seconda generazione
- Progestinici di terza generazione
- Tutte le risposte

Qual è il vantaggio delle formulazioni con drospirenone?

- Presentano minore rischio trombotico
- Contribuiscono a ridurre edemi e ritenzione idrica grazie all'effetto anti-mineralcorticoide
- Hanno spiccata azione anti-androgenica
- Si associano a minore incidenza di disturbi gastro-intestinali

Quale delle seguenti affermazioni è errata?

- Il vantaggio della somministrazione transdermica e vaginale è rappresentato dalla minore fluttuazione ormonale che non aumenta il rischio di sanguinamenti irregolari
- La modalità di assunzione continuativa o in "regime esteso" degli estro-progestinici non è finalizzata soltanto alla contraccezione in senso stretto ma è prevalentemente rivolta alla eliminazione del disagio associato al flusso mensile
- Nel regime 24 + 4, la riduzione dell'intervallo di sospensione (che passa da 7 a 4 gg), assicura una ottimale soppressione dell'attività ovarica pur in presenza di dosi molto basse di steroidi
- L'intervallo di sospensione libero da ormoni è necessario per il benessere della donna

La riduzione del tasso di interruzione volontarie di gravidanza (IVG):

- non è correlata all'introduzione della contraccezione ormonale
- è strettamente correlata con la diffusione della contraccezione estroprogestinica
- non si è verificata in Italia
- dipende soprattutto dalla riduzione degli aborti terapeutici

Quali sono le principali alterazioni del ciclo mestruale che si possono verificare durante l'assunzione dei CO?

- Spotting
- Irregolarità mestruali
- Amenorrea
- Tutte le risposte

Le cause di interruzione della terapia, correlate con la formulazione, sono principalmente dovute a:

- effetti collaterali minori
- effetti collaterali maggiori
- scarsa compliance con il metodo
- nessuna delle risposte

Quale dei seguenti non è un effetto collaterale minore?

- Stroke
- Nausea
- Alterazioni dell'umore
- Cefalea

Le modifiche apportate nel corso degli anni alle formulazioni comprendevano:

- la sostituzione del mestranolo al posto dell'etinil-estradiolo
- la riduzione del dosaggio estrogenico fino al minimo di 5 mcg
- l'introduzione di estrogeni naturali come estradiolo valerato (E2V) e l'estradiolo (E2)
- l'aumento delle dosi di estrogeni

Quali sono i vantaggi della modalità di assunzione continua degli estro-progestinici?

- Riduzione della frequenza delle crisi di epilessia, quando le crisi siano scatenate dalla sospensione della pillola o dall'arrivo delle mestruazioni
- Minor probabilità di andare incontro ad un'anemia da carenza di ferro (dovuta alle perdite con il sangue mestruale)
- Riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania nelle donne in cui il dolore compare durante la settimana di sospensione
- Tutte le risposte

Quale delle seguenti affermazioni è corretta?

- Il regime di somministrazione degli estroprogestinici più utile per migliorare la compliance è la formula 21+7
- La percentuale di fallimento dei CO, se assunti in maniera appropriata, è del 1%
- La percentuale di fallimento dei CO, se assunti in maniera appropriata, è dello 0,1%
- Il fallimento della terapia con CO non dipende dall'aderenza terapeutica

L'efficacia contraccettiva dei CO dipende dalla:

- presenza di effetti collaterali
- corretta assunzione giornaliera
- dose di estrogeni
- tipologia di progestinico utilizzato

Quale dei seguenti effetti collaterali non è tipico durante l'assunzione dei CO?

- Tensione mammaria
- Sanguinamenti irregolari
- Acufeni
- Secchezza vaginale

Quale dei seguenti progestinici ha un migliore effetto nella cura dell'acne?

- Ciproterone acetato
- Levonorgestrel
- Nomegestrolo
- Linestrenolo

Quale associazione si è dimostrata più efficace per la cura della sindrome premestruale?

- Etinilestradiolo e drospirenone
- Etinilestradiolo e ciproterone acetato
- Mestranolo e dienogest
- L'utilizzo del solo progestinico

Quali delle seguenti rappresenta una controindicazione assoluta alla prescrizione dei CO?

- Infezione da HPV
- Cancro della mammella in fase attiva
- Steatosi epatica
- Mastopatia fibrocistica

Il ruolo del medico nel favorire l'aderenza

terapeutica è molto importante. È necessario che il curante:

- informi la donna sulle varie possibilità di scelta discutendone insieme vantaggi e svantaggi
- dedichi un tempo adeguato al counseling contraccettivo, ascoltando la paziente relativamente alle sue necessità, preferenze, difficoltà e paure relativamente al trattamento
- utilizzi un linguaggio chiaro e comprensibile
- tutte le risposte

Quale dei seguenti fattori potrebbe inficiare l'efficacia dei CO?

- Cefalea
- Ritardo di un'ora nell'assunzione della compressa
- Vomito e diarrea
- Virus influenzale

Come ottenere i crediti ECM

Il corso FAD è fruibile sul sito www.ecmclub.org

Una volta visionati i moduli formativi il discente, per ricevere i crediti ECM, dovrà compilare i questionari di valutazione e gradimento direttamente sul sito e scaricare poi l'attestato ECM.

Per eventuali informazioni contattare Axenso, il provider ECM, al n. **02 36692 890**

Progetto realizzato da Axenso con il contributo incondizionato di

