



Carlo Esca

# Generazioni di pillole

di Alessandro Fornaro, giornalista

**G**ià nel 2009, il British Medical Journal ha sollevato la questione, dedicando alle pillole di terza generazione un editoriale non proprio incoraggiante. Queste pillole, secondo l'autorevole rivista scientifica, sono da considerarsi più pericolose di quelle precedenti rispetto al rischio di trombosi venosa. Nel dicembre del 2012, in seguito ad alcuni episodi che avevano colpito giovani ragazze francesi, il Paese d'oltralpe ha paventato l'ipotesi di escludere dalla rimborsabilità le pillole di terza e quarta generazione. Il ministero della salute francese ha quindi diramato dei comunicati per mettere in guardia contro il rischio di trombosi legato a questi farmaci; e ha chiesto all'Ema di avviare una revisione su questo tipo

di anticoncezionali. Più o meno nello stesso periodo è esploso un altro caso, sempre in Francia. La pillola Diane 35, prodotta dalla Bayer e utilizzata da più di 20 anni per contrastare l'acne e altre problematiche legate ad un eccesso androgenico (al pari del Diane utilizzato in Italia) è stata posta sotto accusa per un uso eccessivo e improprio come anticoncezionale. Anche in questo caso, la Francia ha chiesto all'Ema di avviare delle indagini per capire se sia necessario limitarne l'uso alle sole donne che non possono assumere altri contraccettivi orali combinati. L'azienda che produce Diane ha risposto sottolineando come il rischio della formazione di trombi sanguigni legati all'assunzione del farmaco sia conosciuto e chiara-

**Esistono differenti tipologie di pillole anticoncezionali. Ciò rappresenta una grande risorsa, utile per affrontare le specifiche per situazioni e le diverse necessità. Ma serve una maggiore consapevolezza di queste peculiarità, anche per evitare confusione e utilizzi impropri. Un primo passo è partire da una classificazione più razionale, non basata solo su criteri cronologici.**

mente indicato nel foglietto illustrativo. Da un lato, quindi, i dubbi sulla sicurezza delle pillole di ultima generazione. Dall'altro lato, la messa al bando dell'utilizzo come anticoncezionale di un farmaco ad alto dosaggio impiegato da molto tempo. Tutto questo, riportato dagli organi di informazione, ha chiaramente acceso dibattiti e preoccupazioni tra il pubblico femminile. Con il rischio di annullare un lavoro di sensibilizzazione sulla donna e sulla prevenzione delle gravidanze indesiderate durato più di cinquant'anni: da quel 1961 che ha visto nascere la commercializzazione del primo anticoncezionale per via orale. E pensare che, solo un anno fa, gli anticoncezionali di ultima generazione venivano portati in palmo di

mano per la loro indubbia utilità. Del resto, già da tempo è noto il fatto che le pillole a basso dosaggio migliorassero la qualità di vita, offrendo, accanto alla medesima azione preventiva degli anticoncezionali di vecchia generazione, benefici di diverso tipo. In particolare, la riduzione di alcuni disturbi come le mestruazioni abbondanti, la sintomatologia premenstruale e l'acne. A cavallo tra il 2011 e i primi mesi del 2012, venivano, per esempio, resi noti i dati di un ampio studio britannico relativo alla mortalità tra le oltre 46.000 donne seguite per poco meno di 40 anni. La ricerca ha evidenziato che, nel lungo termine, le donne che nel corso della loro vita hanno fatto uso di contraccettivi orali vivono più a lungo. Inoltre, proprio nel dicembre del 2011, i comitati riuniti dall'FDA annunciavano che i progestinici di ultima generazione, come il drospirenone, presentano un profilo rischi/benefici a favore dei benefici.

Di certo, queste osservazioni restano valide nel loro messaggio positivo di incoraggiamento all'utilizzo della pillola, specie nei confronti delle giovani donne e delle adolescenti che si avvicinano al sesso in età sempre più giovane. Ma come si concilia tale messaggio positivo con la notizia, per esempio, che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione sulle pillole contraccettive di terza e quarta generazione? Oppure con il fatto che, non solo gli anticoncezionali di ultima generazione andrebbero prescritti solo dopo un'accurata visita sullo stato di salute della donna e dopo avere escluso la presenza di fattori di rischio di trombosi?

## IL RISCHIO TROMBOSI

Per comprendere i termini della questione, è opportuno anzitutto analizzare quanto elevato sia il fattore di rischio di trombosi e quali differenze ci siano tra le pillole contraccettive di nuova e vecchia generazione. In assoluto il rischio di trombosi venosa legato ai contraccettivi combinati è molto basso (tra i 20 e i 40 casi per 100.000 donne in un anno di utilizzo), ma esso varia tra le diverse generazioni di pillole: quelle di terza e quarta presentano, in effetti, rischi lievemente più elevati. E' noto da tempo che la pillola aumenta il rischio di formazione di coaguli nel sangue. Questo avviene perché le pillole anticonce-

# CONTRACCEZIONE



zionali, in condizioni particolari, possano facilitare la formazione di coaguli, con un conseguente aumento del rischio di trombosi venosa. Tale rischio è stato calcolato in un ordine di grandezza compreso tra i 2 e i 4 casi per 10 mila donne in un anno di utilizzo per le pillole di seconda generazione; mentre per quelle più recenti (terza e quarta generazione) il rischio si è dimostrato maggiore: tra i 4 e i 6 casi su 10.000 donne per anno di utilizzo. In termini assoluti, l'aumento del rischio di trombosi venosa varia, a seconda della tipologia del farmaco tra lo 0,02 e lo 0,06%. Un rischio molto basso, insomma, rispetto agli indubbi benefici di questi farmaci. Inoltre, occorre precisare che il rischio è influenzato da una serie di fattori: età, fumo, peso, attività fisica, ipertensione. A fronte di queste considerazioni, nel corso degli ultimi anni, le pillole più recenti hanno quindi preso piede, tanto da superare, nei dati di mercato, quelle di seconda generazione. Nel 2008, in Italia, gli anticoncezionali a basso dosaggio sono risultati al secondo posto tra i farmaci a totale carico dei cittadini più prescritti in Italia. Ora, in attesa delle revisioni dell'Emea e di un più generale momento di chiarezza sulla questione, la domanda che molte donne si pongono è la seguente: "Che pillola anticoncezionale scegliere?".

## LA CLASSIFICAZIONE

È noto che il rischio di trombosi venosa diminuisce al ridursi della dose di etinilestradiolo, l'estrogeno di gran lunga più utilizzato negli anticoncezionali. Il contenuto di estrogeni non dovrebbe essere superiore ai 50 microgrammi di etinilestradiolo o dei suoi equivalenti ed anche il contenuto del progestinico dovrebbe essere piuttosto basso. Dal 1960 ad oggi le dosi di estrogeno sono state notevolmente abbassate, con il risultato di ridurre tutta una serie di effetti collaterali sgradevoli: ritenzione idrica, possibile cefalea, e calo della libido; oltre, ovviamente, al rischio di trombosi. I dosaggi dell'estrogeno sono così passati dagli iniziali 60 microgrammi ai 20 delle

pillole più recenti. Ma è sull'ormone progestinico che si giocano le differenze tra le pillole anticoncezionali. Nel corso degli anni, si è andato quindi a modificare il progestinico. Sulla base di queste innovazioni si adottata una classificazione "cronologica" delle pillole anticoncezionali. Quelle di seconda generazione contengono in genere il levonorgestrel, progestinico affidabile proprio perché utilizzato da molto tempo e con il minore rischio trombotico. Sono state poi introdotte le pillole di terza generazione, contenenti il gestodene, il desogestrel e il norgestimato. In seguito, a partire dal 2009, ecco arrivare le pillole di quarta generazione, che contengono di norma l'ormone progestinico drospirone, molto apprezzato per l'effetto di ridurre la ritenzione idrica. Si capisce come, nel corso degli anni, il settore abbia subito una vera e propria rivoluzione, andando a ridurre, se non addirittura eliminare, il fattore più temuto: il rischio di gonfiarsi.

Giunti a questo punto, tuttavia, occorre tirare le somme: se da un lato diminuiscono gli effetti collaterali, non si può certo trascurare l'aumento del rischio trombotico. Anzitutto, occorre che, almeno tra gli operatori del settore (in primo luogo medici e farmacisti) si adotti un differente criterio di classificazione: non più basato su aspetti cronologici, quanto piuttosto sulla classificazione biochimica degli ormoni e, in particolare, del progestinico. Alcuni di essi sono infatti derivati dal 17OH-progesterone, mentre altri sono derivati del testosterone. Una classificazione incentrata sulla differenza chimica rende palese, già a prima vista, il differente utilizzo dei farmaci, a seconda delle esigenze del singolo soggetto. Un ulteriore metodo per classificare i farmaci potrebbe essere la classificazione biologica. Da questo punto di vista, esistono i progestinici androgenici, gli antiandrogenici, gli antimineralcorticoidi, ecc. A seconda dell'azione, risulta altrettanto evidente la finalità terapeutica del farmaco. Accanto a questi medicinali, esistono pillole innovative e con attività differenti. Un esempio è il dienogest, contenuto nel nuovo far-

maco Sibilla (vedi box a lato), un progestinico ibrido che si classifica biochimicamente come un derivato del testosterone ma che presenta anche alcune proprietà anche della classe dei derivati del 17OH-progesterone e biologicamente come antiandrogeno potente. Questa caratteristica fa sì che il farmaco sia utilizzato con successo nei soggetti con problematiche acneiche e iperandrogeniche. Inoltre, il farmaco è utile in caso di irregolarità mestruali e dismenorrea. Sempre a base di dienogest, che come abbiamo visto è un progestinico particolare e non classificabile con il consueto metodo cronologico delle "generazioni", è il farmaco Klaira, in commercio in Italia dal 2009. Klaira è diversa da Sibilla sia per la composizione sia per i dosaggi: in Klaira è contenuto dienogest associato a 17  $\beta$ -estradiolo, mentre in Sibilla il dienogest è associato all'etinilestradiolo; i dosaggi dei due estrogeni non sono comparabili perché sono due composti chimici diversi; inoltre, i dosaggi di estrogeno e progestinico in Sibilla sono uguali in ogni compressa (pillola monofasica), mentre in Klaira variano per gruppi di compresse (pillola quadrifasica). Anche lo schema di assunzione è diverso: con Sibilla si assumono 21 compresse seguite da una pausa di sospensione di 7 giorni, con Klaira si assumono 26 compresse seguite da una pausa di sospensione di 2 giorni. Altra novità interessante, rivolta a tutte le esigenze individuali, è la pillola Zoely a base di estrogeno 17  $\beta$ -estradiolo. Tale ormone, contenuto anche in Klaira, è considerato un estrogeno naturale, poiché ha la stessa struttura chimica degli ormoni prodotti dalla donna durante il ciclo mestruale. Il progestinico impiegato in questo farmaco è il nomegestrolo acetato, già utilizzato in altri farmaci che proteggono l'endometrio femminile durante la menopausa o per ridurre i disturbi mestruali in età fertile. Ci sono quindi pillole specifiche per differenti bisogni terapeutici. Troppo spesso, tuttavia, si tende a considerare la pillola per il solo effetto anticoncezionale e si tende a considerarle tutte uguali. Come abbiamo visto, così non è.

## ARRIVA IN ITALIA LA PILLOLA CONTRO DOLORE E IRREGOLARITÀ DEL CICLO.

**Usata in Europa già da anni, da gennaio è disponibile anche in Italia la pillola anticoncezionale a base di dienogest associato a etinilestradiolo, particolarmente efficace nel controllo del ciclo, in grado di ridurre le irregolarità mestruali e migliorare la dismenorrea.**

**Sibilla<sup>®</sup>, questo è il nome commerciale del farmaco prodotto dall'azienda farmaceutica Gedeon Richter, ha inoltre dimostrato effetti positivi nei soggetti con disturbi cutanei e da iperandrogenismo, permettendo di migliorare dopo 6 cicli di trattamento l'acne, la pelle grassa, i capelli grassi e l'irsutismo addirittura nel 75% dei casi.**

**La pillola ha infatti un elevato effetto antiandrogeno ed è ampiamente utilizzata da anni nei soggetti con problematiche acneiche e iperandrogeniche.**

**Gli studi condotti con dienogest, progestinico ben tollerato sia da solo sia in associazione, hanno inoltre dimostrato un'elevata compliance della paziente e una incidenza molto bassa dei principali effetti collaterali delle pillole contraccettive quali cefalea, tensione mammaria, nausea e vomito, depressione, riduzione della libido, edema. Nei primi 3 cicli di assunzione di questa pillola, la tollerabilità è stata giudicata come buona e molto buona dal 88% delle donne.**