

La contraccezione ormonale transdermica

Il punto sul cerotto contraccettivo etinilestradiolo/norelgestromina

Alessandra Graziottin^{1,2}

1 Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano, Italia

2 Università di Firenze, Firenze, Italia

Indice

Abstract	1
1. Tecnologia transdermica per il rilascio degli ormoni a scopo contraccettivo	2
1.1 Sviluppo della tecnologia transdermica.	2
1.2 Vantaggi clinici del cerotto contraccettivo	2
2. Effetti biologici della norelgestromina	3
2.1 Farmacocinetica della norelgestromina	3
2.2 Attività biologiche della norelgestromina.	3
3. Punti chiave della contraccezione.	4
3.1 Efficienza	4
3.1.1 Efficacia	4
3.1.2 Compliance	5
3.2 Sicurezza e tollerabilità	5
3.2.1 Rapporto costo-efficacia	6
4. Conclusioni.	7

Abstract

L'uso "imperfetto" dei metodi contraccettivi aumenta considerevolmente le probabilità di gravidanza. Un modo per migliorare la *compliance* delle utilizzatrici ai metodi di contraccezione ormonale consiste nel semplificare lo schema di dosaggio. Attualmente due metodi di contraccezione ormonale hanno raggiunto questo obiettivo: il cerotto transdermico e l'anello vaginale. Il primo e unico sistema contraccettivo per via transdermica a ricevere l'approvazione delle autorità sanitarie in tutto il mondo (cerotto etinilestradiolo/norelgestromina) rappresenta un comodo approccio alla contraccezione, dotato di efficacia simile a quella dei contraccettivi orali (CO), ma con il vantaggio di una somministrazione monosettimanale. Inoltre, il rilascio transdermico degli ormoni contraccettivi elimina la variabilità dell'assorbimento gastrointestinale, evita il metabolismo epatico di primo passaggio e previene che le concentrazioni sieriche presentino quei valori di picco e di valle che si osservano con i CO. La norelgestromina, il progestinico contenuto nel cerotto contraccettivo, è il metabolita attivo del norgestimato ed è strutturalmente correlato al 19-nortestosterone. Norgestimato e norelgestromina mimano gli effetti fisiologici del progesterone a livello del recettore per il progesterone; tuttavia, la norelgestromina possiede un'attività androgenica diretta o indiretta trascurabile, suggerendo che potrebbe essere utile per le donne con disturbi correlati a un eccesso di androgeni (quali l'irsutismo, l'acne e le dislipidemie).

L'efficienza contraccettiva è di solito funzione dell'efficacia di un contraccettivo combinata con l'adesione al suo regime posologico. L'efficacia del cerotto è stata chiaramente dimostrata in tre studi clinici di fase III, due dei quali randomizzati e comparativi verso un CO. La probabilità di gravidanza è risultata simile con questi metodi contraccettivi; tuttavia, nelle donne più giovani, la *compliance* è stata notevolmente migliorata dal sistema transdermico. Il profilo di sicurezza e di tollerabilità del sistema transdermico è risultato simile a quello del CO. Un'analisi di costo-efficacia ha suggerito che il cerotto contraccettivo sia dotato di un rapporto costo-efficacia migliore rispetto ai CO, grazie alla riduzione dei costi correlati a una gravidanza non desiderata.

Anche se i contraccettivi orali (CO) costituiscono un metodo altamente efficace per il controllo delle nascite, usato da milioni di donne in tutto il mondo, la non perfetta adesione al regime posologico giornaliero aumenta significativamente il rischio di gravidanza.^[1,2] Un modo per migliorare la *compliance* alla contraccezione consiste nel ridurre la sua dipendenza dalle utilizzatrici, semplificando lo schema posologico.^[3] Ciò è stato raggiunto con lo sviluppo del cerotto contraccettivo e dell'anello vaginale. La tecnologia dell'anello vaginale e la sua efficacia contraccettiva sono state riviste da Sitruk-Ware^[4] e da Johansson,^[5] ed esulano dallo scopo della presente review. Il primo e unico cerotto contraccettivo approvato dalle autorità sanitarie in tutto il mondo [etinilestradiolo/norelgestromina (0,6 mg/6 mg)] rappresenta un approccio utile e pragmatico al rilascio ormonale, fornisce un'efficacia simile al CO con il vantaggio della somministrazione monosettimanale. Gli studi clinici di fase III condotti su oltre 3300 donne (che hanno valutato 22.155 cicli) hanno dimostrato che il cerotto contraccettivo è in grado di inibire l'ovulazione e di prevenire in modo efficace le gravidanze,^[6-8] con un profilo di tollerabilità/sicurezza simile a quello dei CO.^[9]

Questa review descrive l'utilità di un sistema di rilascio ormonale transdermico, sottolinea le azioni biologiche e cliniche della norelgestromina e discute il contributo del cerotto contraccettivo alla soluzione delle problematiche attinenti la contraccezione. Poiché il cerotto a base di etinilestradiolo/norelgestromina è l'unico cerotto contraccettivo attualmente disponibile, la revisione dei dati clinici è focalizzata su questo prodotto. Tuttavia, nuovi cerotti contraccettivi contenenti etinilestradiolo/levonorgestrel ed etinilestradiolo/gestodene, attualmente in fase avanzata di sviluppo, potrebbero costituire ulteriori opzioni per i medici nel prossimo futuro. La prima sezione del presente articolo descrive e analizza la tecnologia transdermica, presentando una breve rassegna farmacologica di questa nuova tecnologia in campo contraccettivo. La seconda sezione esamina il profilo contraccettivo del cerotto contenente etinilestradiolo/norelgestromina.

1. Tecnologia transdermica per il rilascio degli ormoni a scopo contraccettivo

1.1 Sviluppo della tecnologia transdermica

I sistemi transdermici per il rilascio dei farmaci rappresentano più di 80 anni di intensa ricerca e sono stati sviluppati con successo per numerosi farmaci in diversi campi terapeutici.^[10] Pertanto, la tecnologia transdermica rappresenta un metodo adatto al rilascio continuo di farmaco.

La sfida fondamentale per l'assorbimento transdermico di un farmaco è rappresentata dall'attraversamento della barriera cutanea, barriera dotata di bassa permeabilità alle molecole estranee a causa della composizione ricca in lipidi dello strato corneo.^[10] Le molecole che attraversano la cute si devono muovere tra le cellule e lungo l'interfaccia delle membrane lipidiche extracellulari. Per questo motivo, sono necessari sofisticati approcci farmacologici e tecnici per permettere il rilascio continuo di un farmaco attraverso la cute. Il farmaco rilasciato per via transdermica deve esibire appropriate caratteristiche fisiche per facilitarsi questo passaggio (quali basso peso molecolare, alta lipofilia e potenza elevata) e, in associazione a un adiuvante, non deve generare una reazione immunitaria all'interno della cute. Da un punto di vista tecnico, il cerotto ideale deve essere in grado di rilasciare il farmaco in modo costante, di aderire appropriatamente alla cute e di essere cosmeticamente accettabile.

Il cerotto contraccettivo di etinilestradiolo/norelgestromina consiste in una matrice adesiva di 20 cm², che contiene 0,6 mg di etinilestradiolo e 6,0 mg di norelgestromina (17-deacetil norgestimato, il metabolita attivo del norgestimato) e rilascia giornalmente una dose di 20 µg di etinilestradiolo e di 150 µg di norelgestromina, per i 7 giorni in cui rimane applicato.^[11] Dal punto di vista tecnologico il cerotto è composto da tre strati: uno strato di supporto esterno in poliestere, uno strato intermedio adesivo contenente il farmaco e un film protettivo che viene rimosso prima dell'applicazione. Può essere applicato sui glutei, sull'addome, sulla parte prossimale esterna dell'arto superiore o sulla parte alta del tronco e deve essere cambiato ogni 7 giorni per 3 settimane consecutive con, al termine di ogni ciclo, la quarta settimana senza il cerotto.

1.2 Vantaggi clinici del cerotto contraccettivo

L'uso di un cerotto transdermico per la contraccezione presenta numerosi vantaggi clinici rispetto ai CO convenzionali. La somministrazione monosettimanale è più comoda per le utilizzatrici rispetto alla somministrazione quotidiana prevista dai CO. In questo modo può migliorare la *compliance* della donna al metodo e si riduce la dipendenza dell'efficacia contraccettiva dall'utilizzatrice. Inoltre, a differenza di altri sistemi contraccettivi a lunga durata, quali il progestinico depot, gli impianti progestinici sottocute o i dispositivi progestinici intrauterini, la contraccezione per via transdermica, se necessario, può essere interrotta facilmente con un rapido ripristino della fertilità.

Da un punto di vista farmacocinetico, il rilascio transdermico degli ormoni elimina la variabilità dell'assorbimento gastrointestinale (GI), dovuta a fattori quali il pH gastrico, la velocità di svuotamento gastrico, la motilità GI e il tempo di tran-

sito GI. Il farmaco viene rilasciato direttamente nel circolo sistemico, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio che si verifica invece con i CO e mantenendo concentrazioni costanti di farmaco nel sangue, senza i valori di picco e di valle per il progestinico e per l'estradiolo caratteristici della somministrazione orale.

2. Effetti biologici della norelgestromina

Diversi progestinici di sintesi vengono utilizzati nei contraccettivi ormonali combinati e questi influenzano il controllo dell'ovulazione e del ciclo. Essi possono essere classificati come derivati (i) da 17-acetossi progesterone (esempio medrossiprogesterone acetato e megestrolo acetato), (ii) da 19-nortestosterone (esempio noretindrone, linestrenolo, desogestrel, levonorgestrel e norgestimato) e (iii) da 17- α -spironolattone (esempio drospirenone).^[12] Negli ultimi anni c'è stata una crescente presa di coscienza delle differenze intrinseche tra i progestinici in termini di proprietà farmacocinetiche, biologiche e androgeniche.^[12,13]

La norelgestromina (17-deacetil norgestimato) è il metabolita attivo del norgestimato, un progestinico di sintesi strutturalmente correlato al 19-nortestosterone (precisamente, al sottogruppo del 18-etilgonano), utilizzato in diverse formulazioni monofasiche e trifasiche di CO. Norgestimato e norelgestromina possono essere considerati equivalenti da un punto di vista metabolico ed endocrino.^[14] Il norgestimato viene rapidamente idrolizzato nel fegato a norelgestromina mediante eliminazione di un gruppo acetilico, per cui le concentrazioni circolanti di norelgestromina superano ampiamente quelle di norgestimato. La norelgestromina manifesta la maggior parte delle proprietà progestiniche del norgestimato. Rimangono da chiarire gli effetti farmacologici degli altri metaboliti del norgestimato.^[14]

2.1 Farmacocinetica della norelgestromina

Le proprietà farmacocinetiche dei progestinici, incluse la velocità di assorbimento, il metabolismo epatico, la distribuzione tissutale e la *clearance*, variano considerevolmente in funzione della via di somministrazione.^[12,13,15]

In seguito alla somministrazione orale di una singola dose di norgestimato, le concentrazioni massime di norelgestromina vengono raggiunte dopo 1,5 ore, con un'emivita superiore alle 24 ore.^[14] È stata valutata anche la farmacocinetica di norelgestromina somministrata per via transdermica.^[16] In uno studio di dose singola, 18 donne hanno applicato il cerotto contraccettivo sull'addome per 7 giorni. Le concentrazioni sieriche di norelgestromina si sono mantenute nell'ambito dell'intervallo terapeutico di riferimento (0,6-1,2 ng/ml) per l'intero periodo dei 7 gior-

ni, senza i picchi e i cali caratteristici dei CO. In uno studio successivo, la durata dell'applicazione del cerotto è stata estesa a 10 giorni (dimenticanza di 3 giorni nella sostituzione del cerotto); anche in questo caso le concentrazioni sieriche sono rimaste all'interno dell'intervallo di riferimento. Infine, quando il cerotto è stato applicato per 3 settimane consecutive, cambiandolo ogni 7 giorni, sono state osservate concentrazioni ematiche all'equilibrio pari a 0,70-0,80 ng/ml, con accumulo minimo della norelgestromina nel tempo. Cambiando il sito di applicazione del cerotto nell'ambito delle quattro zone consigliate e le condizioni climatiche, l'andamento delle concentrazioni nel tempo della norelgestromina non è risultato variare in modo significativo. Le concentrazioni sieriche giornaliere di norelgestromina e di etinilestradiolo ricadevano negli intervalli generalmente osservati dopo somministrazione orale di etinilestradiolo/norgestimato 35 μ g/250 μ g.

2.2 Attività biologiche della norelgestromina

L'effetto clinico dei vari progestinici dipende dalla loro possibile interazione con cinque diversi tipi di recettori, comprendenti il recettore per il progesterone (isoforme A e B), il recettore per gli androgeni, il recettore per gli estrogeni, il recettore per i glucocorticoidi e il recettore per i mineralcorticoidi. I progestinici possono anche legarsi in modo competitivo alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) con alta o bassa affinità, ed è stato osservato che il progesterone (ma nessuno dei progestinici) è in grado di legarsi alla globulina legante i glucocorticoidi.^[15] La caratteristica farmacologica ideale di un progestinico di sintesi da utilizzare per la contraccezione consiste nell'attività progestinica in assenza di attività androgenica. Uno studio di spiazzamento nel tessuto uterino di ratto ha suggerito che l'affinità relativa di legame del norgestimato per il recettore del progesterone sia del 24% maggiore di quella dello stesso progesterone.^[17] In un altro studio, l'affinità relativa di legame del norgestimato per il recettore del progesterone è risultata del 15% rispetto a quella del promegestone (l'affinità relativa del progesterone rispetto al promegestone è stata del 50%), senza alcuna affinità per gli altri recettori descritti (a parte un'affinità dell'1% per il recettore dei glucocorticoidi rispetto a desametasone).^[15]

Le trascurabili affinità di legame del norgestimato per il recettore degli androgeni e per la globulina legante gli ormoni sessuali^[15,17] riflettono la bassa androgenicità di questo progestinico, che costituisce una proprietà desiderabile in un contraccettivo. In uno studio clinico che ha utilizzato il cerotto contraccettivo o un CO contenente norgestimato, i marcatori androgenici chiave sono risultati ridotti nelle volontarie sane,^[18] suggerendo che un contraccettivo contenente norgestimato o norelgestromina possa migliorare i disturbi dovuti all'eccesso di androgeni.

Questi comprendono irsutismo, acne e dislipidemie. L'acne è correlata a un eccesso di androgeni nei tessuti cutanei. L'inibizione della 5 α -reduttasi (responsabile della trasformazione del testosterone nel più potente 5 α -testosterone) nella cute ha implicazioni nel trattamento dell'acne.^[19] Studi *in vitro* hanno dimostrato che il norgestimato è un inibitore molto potente della 5 α -reduttasi cutanea. La concentrazione di norgestimato, che produce il 50% di inibizione, è di 10 $\mu\text{mol/L}$ (rispetto ai 52 $\mu\text{mol/L}$ di levonorgestrel e ai 55 $\mu\text{mol/L}$ di dienogest).^[19] Queste osservazioni hanno trovato conferma ulteriore in ambito clinico: nelle donne con acne trattate con un CO contenente norgestimato per 6 mesi, le lesioni sono migliorate, i livelli di lipidi della cute superficiale sono diminuiti, mentre l'idratazione cutanea è rimasta invariata.^[20] I livelli di testosterone e di progesterone si sono ridotti nel tempo e sono stati osservati incrementi nei livelli di globulina legante gli ormoni sessuali.

L'interazione dei progestinici con enzimi quali la sulfatasi, l'aromatasi e la 17 β -idrossisteroide-deidrogenasi nel tessuto mammario potrebbe avere implicazioni per l'eziologia, la progressione e la terapia del cancro della mammella.^[21] L'azione locale di estradiolo nel tessuto mammario potrebbe avere un ruolo (ancora controverso) nel promuovere la crescita e l'evoluzione dei tumori. Pertanto, bloccando gli enzimi mammari coinvolti nella biosintesi di estradiolo si potrebbe prevenire l'interazione tra l'estradiolo e le cellule cancerose. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la norelgestromina è in grado di inibire l'attività dell'estrone sulfatasi e della 17 β -idrossisteroide-deidrogenasi nelle cellule mammarie cancerose,^[21] suggerendo quindi un potenziale effetto protettivo sul tessuto mammario.

3. Punti chiave della contraccezione

3.1 Efficienza

Uno dei punti chiave nella scelta di un metodo contraccettivo appropriato consiste nell'assicurarsi che l'efficacia dimostrata negli studi clinici possa tradursi in "efficienza" nel mondo reale. L'efficienza è solitamente funzione dell'efficacia del contraccettivo combinata con l'adesione al suo regime posologico.^[1-3]

3.1.1 Efficacia

L'efficacia del cerotto contraccettivo è stata valutata in tre importanti studi di fase III: uno studio multicentrico, in aperto, non comparativo^[6] e due studi randomizzati, multicentrici, in aperto, di confronto verso un CO.^[7,8] Lo studio non comparativo comprendeva 1754 donne sane, ovulanti, sessualmente attive, che hanno utilizzato il cerotto contraccettivo per 6 cicli (circa i due ter-

zi delle partecipanti) o per 13 cicli (circa un terzo delle partecipanti).^[6] Durante ogni ciclo, un nuovo cerotto veniva applicato sui glutei, sulla parte superiore esterna del braccio, sulla parte inferiore dell'addome o sulla parte superiore del tronco (escluso il seno) ogni 7 giorni per 3 settimane consecutive, seguite da una settimana senza il cerotto. In caso di distacco accidentale del cerotto, le donne erano state istruite ad applicare immediatamente un cerotto sostitutivo per il resto della settimana. Nelle 1664 donne incluse nell'analisi di efficacia (10.994 cicli) si sono verificate sei gravidanze, cinque delle quali sono state attribuite a fallimento del metodo (il concepimento era avvenuto mentre le donne "aderivano" perfettamente al metodo contraccettivo) e una a fallimento dell'utilizzatrice (il concepimento era avvenuto mentre la donna "non aderiva" al regime contraccettivo). Le stime globali di Kaplan-Meier delle probabilità cumulative di gravidanza nei cicli 1-6 e 1-13 sono state rispettivamente 0,4 (IC 95%: 0-0,7) e 0,7 (IC 95%: 0-1,4), e la probabilità di gravidanza per fallimento del metodo è stata 0,4 (IC 95%: 0-0,7) in entrambi i cicli 1-6 e 1-13. Sulla base dei risultati di questo studio, l'Indice di Pearl globale (numero di gravidanze per 100 donne/anno di utilizzo) del cerotto contraccettivo è stato 0,71 e l'Indice di Pearl per il fallimento del metodo è stato 0,59.

L'efficacia del contraccettivo transdermico è stata ulteriormente confermata da due studi comparativi verso i CO. Nel primo studio, 1417 donne sessualmente attive sono state randomizzate a utilizzare per 6 o 13 cicli il cerotto contraccettivo (somministrato nel modo descritto precedentemente) o un CO trifasico contenente etinilestradiolo/levonorgestrel (30 $\mu\text{g}/50 \mu\text{g}$ per i giorni 1-6; 40 $\mu\text{g}/75 \mu\text{g}$ per i giorni 7-11; 30 $\mu\text{g}/125 \mu\text{g}$ per i giorni 12-21).^[7] Nelle 811 donne del gruppo trattato con il cerotto, su 5240 cicli, si sono verificate quattro gravidanze dovute a fallimento del metodo e una dovuta a fallimento dell'utilizzatrice; nelle 605 donne del gruppo trattato con CO, su 4167 cicli, si sono verificate quattro gravidanze dovute a fallimento del metodo e tre dovute a fallimento dell'utilizzatrice. Questi risultati si sono tradotti in un Indice di Pearl globale più basso per il cerotto (1,24 vs 2,18 rispettivamente) e in un Indice di Pearl per il fallimento del metodo simile (0,99 vs 1,25 rispettivamente); tuttavia, le differenze tra i trattamenti non hanno raggiunto la significatività statistica.^[8] Nel secondo studio comparativo, l'efficacia contraccettiva del cerotto è risultata simile a quella di un CO contenente etinilestradiolo/desogestrel (20 $\mu\text{g}/150 \mu\text{g}$).^[8] Si sono verificate una gravidanza dovuta a fallimento dell'utilizzatrice e tre gravidanze dovute a fallimento del metodo nelle 861 donne randomizzate a ricevere il cerotto; una gravidanza dovuta a fallimento dell'utilizzatrice e una gravidanza dovuta a fallimento del metodo nelle 656 donne riceventi il CO. Gli Indici di Pearl sono risultati simili tra il cerotto e il CO, con indici globali, rispetti-

vamente, di 0,88 e 0,56, e indici di fallimento del metodo, rispettivamente, di 0,66 e 0,28.^[7]

Al fine di stimare più accuratamente l'efficacia contraccettiva, sono stati aggregati i dati provenienti dai tre studi più importanti del cerotto contraccettivo,^[22] risultando in un Indice di Pearl globale di 0,88 (IC 95%: 0,44-1,33) e in un Indice di Pearl per il fallimento del metodo di 0,7 (IC 95%: 0,31-1,10) [tabella I].

3.1.2 Compliance

L'adesione non perfetta al regime posologico è la ragione principale della differenza tra l'efficienza contraccettiva osservata con il CO negli studi clinici e quella osservata nella vita reale;^[1,2] in effetti, è stato stimato che all'uso corretto del CO sia associato un tasso di fallimento per il primo anno dello 0,1%^[24] rispetto a un tasso di fallimento del 7,3-8,5% associato all'uso tipico.^[25] La *compliance* alla contraccettione ormonale costituisce un problema soprattutto nelle adolescenti.^[26]

L'analisi dei dati provenienti dai due studi randomizzati del cerotto contraccettivo verso un CO ha mostrato che l'adesione al regime posologico è stata significativamente maggiore con il cerotto rispetto al CO. Nello studio di Audet et al.,^[7] viene riportata una *compliance* perfetta nell'88,2% dei cicli con il cerotto rispetto al 77,7% con il CO ($p < 0,001$). Analogamente, nello studio di Hedon et al.,^[8] la *compliance* perfetta è stata superiore nelle utilizzatrici del cerotto (94,4% dei cicli) rispetto a quelle del CO (87,8%). L'analisi retrospettiva dei dati provenienti dalle donne arruolate nei centri del Nord America in entrambi gli studi ha confermato ulteriormente un'adesione al regime posologico superiore con il cerotto contraccettivo (88,7% vs 79,2%, rispettivamente; $p < 0,001$).^[27,28] Non sorprende il fatto che l'efficacia contraccettiva sia significativamente migliore con la somministrazione "perfetta" rispetto a quella "imperfetta", indipendentemente dal metodo utilizzato, cerotto oppure CO.

Quando analizzata per fasce di età, la somministrazione "perfetta" è risultata costantemente elevata con il cerotto a tutte le età, mentre risultava minore nelle utilizzatrici di CO più giovani rispetto a quelle più mature (Figura 1).^[28] Questo riscontro ha portato a un'ulteriore valutazione dei tassi di *compliance* al me-

todo e dell'accettabilità del cerotto nelle utilizzatrici più giovani. In uno studio di tre cicli in 50 adolescenti sessualmente attive di età 15-18 anni, l'87,1% delle 31 ragazze che sono state seguite fino a 3 mesi ha riportato un'adesione perfetta all'uso del cerotto.^[29] La maggior parte delle partecipanti ha riferito che preferiva usare il cerotto e 24 su 31 partecipanti hanno espresso il desiderio di continuare a usarlo come principale metodo contraccettivo. I vantaggi più apprezzati del cerotto sono stati la sua facilità d'uso e il fatto che si può nascondere. La *compliance* è stata considerata eccellente anche in un'analisi clinica dei dati relativi a 62 adolescenti seguite per una media di dieci cicli.^[30]

Considerando la valutazione del grado di preferenza e di soddisfazione con il cerotto contraccettivo, in uno studio osservazionale di nove cicli condotto in Canada, almeno il 75% delle donne ha preferito il cerotto al metodo contraccettivo precedente, soprattutto per la sua semplicità e facilità d'uso.^[31] La *compliance* "perfetta" è stata elevata in tutti i cicli (88%) e in otto dei nove cicli non è risultata significativamente diversa nelle varie fasce di età.

3.2 Sicurezza e tollerabilità

La sicurezza della contraccettione ormonale è stata recentemente messa in discussione, in particolare in relazione a un crescente rischio di eventi tromboembolici venosi associati ai progestinici di terza generazione.^[32] Tuttavia, gli studi di sicurezza *post-marketing* dei CO contenenti etinilestradiolo e norgestimato mostrano che la frequenza di eventi avversi con questi principi attivi è molto bassa.^[33] Inoltre, un recente studio caso-controllo annidato tra donne di età 15-44 anni ha concluso che il rischio di tromboembolismo venoso non fatale è simile con il cerotto contraccettivo e con i CO contenenti norgestimato ed etinilestradiolo 35 µg.^[34] Nel riconoscere le difficoltà associate alla comunicazione del rischio in termini pratici e i problemi associati alla sua percezione, nel 1998 l'unità preposta del Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche dell'ONU ha preparato un documento, che fornisce una categorizzazione standardizzata del rischio, per aiutare i professionisti sanitari e il pubblico nell'interpretazione dei rischi.^[35] In questo

Tabella I. Numero di gravidanze e Indici di Pearl nei tre principali studi di fase III del cerotto contraccettivo contenente etinilestradiolo/norelgestromina^[6-8,22] (riprodotta da Burkman,^[23] © 2004, con il permesso di Elsevier)

Studio	N. di cicli	N. di gravidanze	Indice di Pearl globale	Indice di Pearl per fallimento del metodo
Smallwood et al. ^[6]	10.994	6	0,71	0,59
Audet et al. ^[7]	5240	5	1,24	0,99
Hedon et al. ^[8]	5921	4	0,88	0,66
Analisi aggregata ^[22]	22.155	15	0,88	0,70

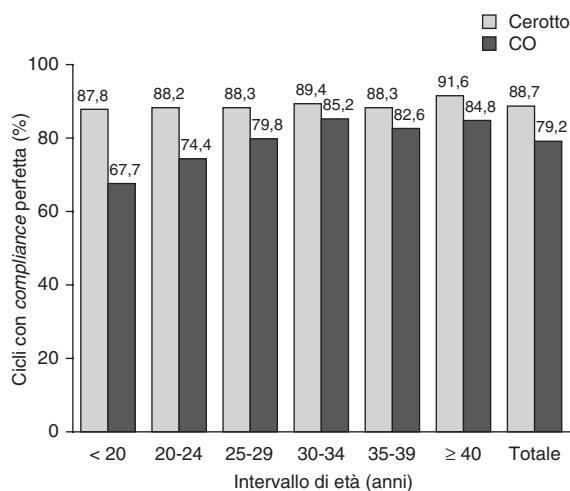


Fig. 1. Compliance per fasce di età in donne arruolate nei centri del Nord America nei due importanti studi comparativi del cerotto contraccettivo versus un contraccettivo orale (CO).^[28] Rispetto al gruppo che usava il CO, la differenza nella compliance è risultata statisticamente significativa in tutte le fasce di età ($p < 0,001$).

contesto, i rischi sono considerati come segue: $< 1/1000 =$ rari; $< 1/10.000 =$ molto rari.

Pertanto, i rischi globali associati alla contraccezione ormonale rientrano nella categoria degli eventi molto rari, con un profilo di sicurezza più favorevole per il norgestimato. Infatti, i dati *post-marketing* provenienti dal Nord America (pubblicati nel 1997) hanno mostrato che, a fronte della prescrizione di oltre 47 milioni di cicli di CO contenenti norgestimato, sono stati riportati soltanto 13 eventi cardiovascolari non fatali.^[33] Successivamente, non sono stati sollevati ulteriori problemi di sicurezza cardiovascolare associati ai metodi contraccettivi contenenti norgestimato.

L'analisi aggregata dei dati provenienti dai principali studi di fase III con il cerotto contraccettivo indica che esso è ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile a quello dei CO.^[9] Riguardo alla cefalea, alla nausea e al dolore addominale non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento. Le utilizzatrici del cerotto hanno mostrato un'incidenza maggiore di sintomi mammari (fastidio, tensione e dolore mammari) rispetto alle utilizzatrici di CO; tuttavia, questa differenza è risultata significativa soltanto per i cicli 1 e 2 ($p < 0,001$). Al ciclo 13, l'incidenza dei sintomi mammari nel gruppo trattato con il cerotto si è ridotta allo 0%. Inoltre, l'entità dei sintomi mammari è stata generalmente classificata come lieve o moderata e $< 1\%$ delle donne in entrambi i gruppi ha sospeso il trattamento per questa ragione. Con il cerotto contraccettivo è stata riportata anche un'incidenza maggiore di dismenorrea ($p = 0,04$); tuttavia, questo evento è stato considerato in grado di limitare il trattamento in $< 1\%$ delle partecipanti.

Reazioni al sito di applicazione sono state riportate complessivamente nel 17,4% delle donne partecipanti ai tre studi di fase III del cerotto contraccettivo.^[9] La maggior parte delle reazioni al sito di applicazione è stata di severità lieve o moderata (91,6%) e $< 2\%$ delle partecipanti ha interrotto il trattamento per questa ragione.

Considerando complessivamente i tre studi, sono stati riportati sette eventi avversi gravi (0,2% delle partecipanti), che sono stati considerati come possibilmente, probabilmente o verosimilmente correlati al cerotto contraccettivo: un caso ognuno di menorragia; dolore, iperestesia e parestesia; colecistite; carcinoma cervicale *in situ*; emicrania; e due casi di embolia polmonare non fatale.^[9] Tutti questi eventi si sono risolti spontaneamente, con il trattamento appropriato o dopo la sospensione del cerotto.

Come con altri metodi contraccettivi combinati, l'uso del cerotto contenente etinilestradiolo/norelgestromina è controindicato nelle donne con presente o pregressa trombosi venosa (con o senza il coinvolgimento di embolia polmonare); presente o pregressa trombosi arteriosa; emicrania con aura focale; severi o multipli fattori di rischio per trombosi arteriosa (quali grave ipertensione, diabete mellito con coinvolgimento vascolare o dislipoproteinemia ereditaria); possibile predisposizione ereditaria alla trombosi venosa o arteriosa; carcinoma della mammella o dell'endometrio noto o sospetto oppure ogni altra neoplasia estrogeno-dipendente; alterata funzione epatica correlata a malattia epatocellulare acuta o cronica; adenomi o carcinomi epatici; sanguinamento genitale da causa non diagnosticata.^[11]

3.2.1 Rapporto costo-efficacia

Le implicazioni della migliore compliance del cerotto contraccettivo rispetto ai CO, in termini di rapporto costo-efficacia, sono state valutate in uno studio recente, che ha analizzato il caso-base mediante un modello in cui si utilizzavano i dati provenienti dai due studi di fase III del cerotto contraccettivo versus CO.^[36] Per il calcolo dei costi sono state utilizzate le richieste di rimborso inoltrate alle assicurazioni sanitarie. Questa analisi, che ha preso in considerazione donne di età 15-50 anni, con una relazione a lungo termine mutuamente monogama, ha mostrato che il cerotto contraccettivo portava a un risparmio di \$US 249 (valori riferiti all'anno 2002) e di 0,03 gravidanze per donna in 2 anni rispetto al CO, basandosi su un Indice di Pearl di 0,87 per il cerotto contraccettivo e di 1,33 per il CO (Figura 2). La maggior parte della differenza di costo era dovuta al costo di una gravidanza non desiderata. Un'analisi di sensibilità ha mostrato che i costi risparmiati erano massimi per le donne più giovani. La relazione tra il rapporto costo-efficacia e la compliance è stata ulteriormente esplorata considerando le differenze in cicli "imperfetti" per anno. Il tasso è stato mantenuto costante per il cerotto (1,5 cicli/anno) ed è stato osservato che la soglia al di sopra del-

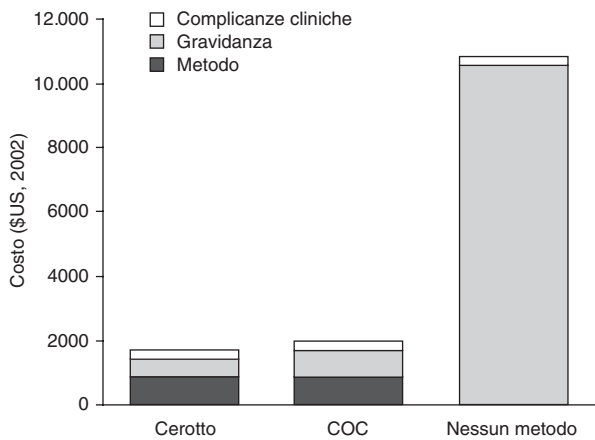


Fig. 2. Costi associati all'uso dei metodi contraccettivi per due anni, secondo l'analisi di un caso base ricavato dai dati dei due studi di fase III, randomizzati, del cerotto contraccettivo *versus* un contraccettivo orale combinato (COC) [riprodotto da Sonnenberg et al.,^[36] © 2005, con il permesso di Elsevier].

la quale il cerotto permetteva un risparmio era di 1,22 cicli "imperfetti" con CO/anno. Dato che, negli studi contraccettivi comparativi, il tasso più basso osservato per i cicli "imperfetti" con il CO è stato di 1,9 cicli/anno, questo dato conferma il favorevole rapporto costo-efficacia del cerotto nell'ambito dell'uso tipico. Non è chiaro se i risultati di questa analisi del caso-base possano essere generalizzati nei confronti di tutti i CO, dato che l'analisi era stata condotta su due studi clinici randomizzati verso CO contenenti etinilestradiolo/levonorgestrel ed etinilestradiolo/desogestrel. Inoltre, è probabile che al di fuori dell'ambito degli studi clinici si possa osservare un numero maggiore di cicli "imperfetti", il che probabilmente modificherebbe il numero delle gravidanze. Indipendentemente da ciò, a questo vantaggio economico quantizzabile del cerotto contraccettivo, si dovrebbero aggiungere i costi emotivi di una gravidanza non desiderata, che si verifica nonostante l'uso di un metodo contraccettivo. Il costo combinato sopra detto sottolinea ulteriormente l'importanza dei metodi che migliorano la *compliance* e che riducono il tasso di fallimento legato alle utilizzatrici.

4. Conclusioni

La scelta del metodo contraccettivo dovrebbe basarsi sul suo profilo clinico e sulla sua adeguatezza per singola paziente. Il cerotto contraccettivo contenente norelgestromina è un metodo efficiente di contraccezione, dotato di efficacia e tollerabilità paragonabili a quelle dei CO in commercio. Il cerotto offre i vantaggi aggiuntivi di concentrazioni sieriche stabili di ormoni, della somministrazione monosettimanale e di una migliore *compliance* al trattamento.

Ringraziamenti

La preparazione di questo manoscritto non ha usufruito di fonti di finanziamento. L'autrice desidera ringraziare il Dott. Davide Sonnino per i suoi commenti e suggerimenti costruttivi e Juliette Bell per l'assistenza nella preparazione e redazione del manoscritto.

La dott.ssa Graziottin ha fatto parte del comitato consultivo di Bayer, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Pfizer, Rottapharm e Solvay; è stata consulente di Epitech Lab, Fater e Rottapharm; è stata relatrice per Janssen-Cilag, Novo Nordisk, Pfizer, Procter & Gamble, Rottapharm, Schering, Solvay, Theramex e Wyeth.

Bibliografia

- Rosenberg MJ, Waugh MS, Long S. Unintended pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1995; 40 (5): 355-60
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995; 51 (5): 283-8
- Kubba A, Guillebaud J, Anderson RA, et al. Contraception. *Lancet* 2000; 356 (9245): 1913-9
- Sitruk-Ware R. Vaginal delivery of contraceptives. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2 (4): 729-36
- Johansson ED, Sitruk-Ware R. New delivery systems in contraception: vaginal rings. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4 Suppl.): S54-9
- Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (5 Pt 1): 799-805
- Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285 (18): 2347-54
- Hedon B, Helmerhorst FM, Cronje HS. Comparison of efficacy, cycle control, compliance, and safety in users of a contraceptive patch vs an oral contraceptive [abstract]. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70 Suppl. 1: 78
- Sibai BM, Odland V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl. 2): S19-26
- Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3 (2): 115-24
- Janssen-Cilag International N.V. Evra transdermal patch: summary of product characteristics. Beerse: Janssen-Cilag International N.V., 2002
- Burkman RT. Pharmacologic characteristics of progestins used for contraception and hormone replacement therapy, including new transdermal technologies. *Am J Manag Care* 2001; 7 (18 Suppl.): S571-4
- Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids* 2003; 68 (10-13): 879-90
- Henzl MR. Norgestimate: from the laboratory to three clinical indications. *J Reprod Med* 2001; 46 (7): 647-61
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 Suppl. 1: S7-16
- Abrams LS, Skee D, Natarajan J, et al. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra. *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl. 2): S3-12
- Phillips A, Hahn DW, McGuire JL. Preclinical evaluation of norgestimate, a progestin with minimal androgenic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 (4 Pt 2): 1191-6
- White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (6): 2055-9
- Rabe T, Kowald A, Ortmann J, et al. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14 (4): 223-30
- Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Clinical evidence of the endocrinological influence of a triphasic oral contraceptive containing norgestimate and ethinyl estradiol in treating women with acne vulgaris: a pilot study. *Dermatology* 2003; 206 (3): 241-8
- Paasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 Suppl. 1: S45-54
- Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled preparadate. *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl. 2): S13-8

23. Burkman RT. The transdermal contraceptive system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4 Suppl.): S49-53
24. Trussell J, Vaughan B. Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31 (2): 64-72, 93
25. Fu H, Darroch JE, Haas T, et al. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31 (2):56-63
26. Emans SJ, Grace E, Woods ER, et al. Adolescents' compliance with the use of oral contraceptives. *JAMA* 1987; 257 (24): 3377-81
27. Archer DF, Cullins V, Creasy GW, et al. The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra) on contraceptive efficacy. *Contraception* 2004; 69 (3): 189-95
28. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, et al. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl. 2): S27-31
29. Rubinstein ML, Halpern-Felsher BL, Irwin Jr CE. An evaluation of the use of the transdermal contraceptive patch in adolescents. *J Adolesc Health* 2004; 34 (5): 395-401
30. Logsdon S, Richards J, Omar HA. Long-term evaluation of the use of the transdermal contraceptive patch in adolescents. *ScientificWorldJournal* 2004; 4: 512-6
31. Weisberg F, Bouchard C, Moreau M, et al. Preference for and satisfaction of Canadian women with the transdermal contraceptive patch versus previous contraceptive method: an open-label, multicentre study. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27 (4): 350-9
32. Lippi G, Manzato F, Brocco G, et al. Prothrombotic effects and clinical implications of third-generation oral contraceptives use. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13 (1): 69-72
33. Lippman JS, Shangold GA. A review of post-marketing safety and surveillance data for oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42 (4): 230-9
34. Jick SS, Kaye JA, Russman S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73 (3): 223-8
35. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Guidelines for preparing core clinical-safety information of drugs. 2nd ed. Geneva: CIOMS, 1998
36. Sonnenberg FA, Burkman RT, Speroff L, et al. Cost-effectiveness and contraceptive effectiveness of the transdermal contraceptive patch. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (1): 1-9

Indirizzo per la corrispondenza: Dott.ssa *Alessandra Graziottin*, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Via Enrico Panzacchi 6, Milano, 20123, Italia.
E-mail: a.graziottin@studiograziottin.it