

L'approccio multidisciplinare nella gestione clinica della salute della donna

Nonostante i grandi progressi della medicina e il rilevante aumento della speranza di vita nei Paesi occidentali e industrializzati, le differenze di mortalità tra i sessi e le classi sociali si sono accentuate e questo fa pensare alla prevalenza anche di fattori biologici, cioè a una costituzione fisica più o meno resistente a seconda dei sessi.

Recentemente, infatti, l'OMS ha rilevato in campo sanitario quelle che ha specificatamente definito "differenze di genere", affermando che non sono tenute in debita considerazione; si ritiene che anche in Italia, pur non esistendo una palese discriminazione, vi è comunque una molteplicità di fattori che determinano uno stato di sostanziale svantaggio delle donne in tema di tutela alla salute.

Nella programmazione sanitaria nazionale emerge la mancanza di un approccio complessivo ai temi della salute femminile. Si discute se la donna come tale, necessiti di un'assistenza sanitaria specifica, oppure se sia sufficiente dedicarle spazi settoriali mirati; in entrambe le opzioni corrispondono non solo un modo diverso di concepire la salute della donna in termini assistenziali ma anche di programmazione e produzione normativa in ambito sanitario, così come di trattamenti farmacologici non sperimentati sulla donna.

Recentemente, il *report* annuale dell'*Institute of Medicine* (IOM) ha rilevato nelle proprie conclusioni che la differenza di genere apre interrogativi su molte problematiche che finora non sono state neppure immaginate: la salute delle donne è cambiata anche perché è cambiato il loro ruolo sociale.

La Comunità Europea, seppur con anni di ritardo, fin dal 1998 ha incluso all'interno dei programmi di ricerca un invito alle donne a partecipare e a

presentare progetti e oggi vi è un settore della ricerca europea con un *focus* sulle donne. Recentemente la sede europea dell'OMS ha istituito un ufficio, denominato *Women's Health and Gender Mainstreaming*, con lo scopo di mettere in evidenza il punto di vista di genere in tutte le tematiche della salute.

Anche l'Italia, in tal senso, si è mostrata sensibile e nel 1999 ha visto la nascita del gruppo di lavoro "Medicina Donna Salute" che ha dato un contributo fondamentale all'individuazione di una specifica problematica di genere. Nel 2003, poi, un'*équipe* di specialisti ha ricevuto il compito di formulare le linee-guida sulle sperimentazioni cliniche e farmacologiche che tengano conto in modo sistematico della variabile uomo/donna, e dell'utilizzo dei farmaci "*gender-oriented*", ossia diversamente *testati* su uomini e donne.

La ginecologia ambulatoriale rappresenta la prima frontiera nella protezione della salute della Donna. Il susseguirsi delle varie scoperte nell'ambito della ricerca in campo ginecologico è alla base della necessità di integrare le conoscenze di diversi Specialisti che, a vario titolo, si trovino ad operare nel campo della salute della Donna.

Nasce da queste osservazioni l'esigenza di un confronto culturale basato sulla medicina dell'evidenza tra specialisti di diversa estrazione su una serie di argomenti particolarmente frequenti nella pratica clinica quotidiana, come l'impatto che gli estrogeni ed i progestinici possono esercitare a vari livelli sulla unità psico-fisica femminile.

Certamente, ormai si può considerare un dato acquisito che chi si occupa della salute della donna deve, necessariamente, associare alla conoscenza più

strettamente “ginecologica”, nozioni fondamentali anche in altri campi, come l’infettivologia, la medicina interna, la neuro-psichiatria.

In tal senso, l’obiettivo è il raggiungimento di una migliore competenza tecnica e professionale in campo infettivologico, neuro-psichiatrico ed endocrinologico, attraverso una migliore conoscenza e consapevolezza dei processi di diagnosi e terapia di diverse condizioni ginecologiche, senza però tralasciare le irrinunciabili competenze di sistema tipo organizzativo, al fine di ottimizzare l’intervento gestionale nella ambito della Salute della Donna.

Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all’uso di estro-progestinici in età riproduttiva

La contraccezione con estro-progestinici (EP), utilizzata su scala mondiale da milioni di donne da oltre 40 anni, è efficace, ben tollerata con bassa frequenza di complicanze. Tra queste la più rilevante è la trombosi venosa.

Nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro, pur non essendo disponibili dati certi per l’Italia.

La contraccezione EP produce anche un aumento molto piccolo del rischio di trombosi arteriosa, stimabile tra 0,06 e 0,4 casi/anno ogni 10.000 donne rispetto a un rischio di base di circa 2 casi ogni 10.000 donne in età fertile.

Nel resto del presente documento, visto il bassissimo rischio arterioso, ci si concentrerà solo sul rischio di trombosi venosa.

I principali fattori che aumentano il rischio di trombosi venosa, nelle donne che assumono contraccettivi EP, sono:

- ✓ Fattori individuali
- ✓ Precedenti episodi trombotici
- ✓ Familiarità
- ✓ Obesità (BMI = 30)
- ✓ Trombofilia (l’aumento della tendenza alla trombosi causata da ipercoagulabilità del sangue di origine congenita o acquisita)
- ✓ Fattori intercorrenti
- ✓ Intervento chirurgico
- ✓ Immobilità prolungata
- ✓ Traumi
- ✓ Puerperio (i primi 21 giorni)

Il rischio di trombosi venosa con i contraccettivi EP di “terza generazione” (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) è circa doppio rispetto a quelle di “seconda generazione” (levonorgestrel).

Il rischio di trombosi venosa associato all’uso di EP è maggiore durante il primo anno in cui una

donna inizia per la prima volta ad assumere un qualunque tipo di contraccettivo EP.

Il rischio di TEV associato all’uso dei Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) differisce tra i medicinali a seconda del tipo di progestinico che contengono. Dopo aver valutato tutti i dati disponibili, il PRAC nel 2013 ha concluso che:

- Il rischio è più basso con l’uso dei COC contenenti i progestinici levonorgestrel, norgestimate e noretisterone; si stima che ogni anno ci saranno tra 5 e 7 casi di TEV per 10.000 donne che fanno uso di questi farmaci.
- Il rischio è stato stimato più alto con l’uso dei progestinici etonogestrel e norelgestromina con 6-12 casi per 10.000 donne ogni anno.
- Il rischio è anche stato stimato essere superiore con l’uso dei progestinici gestodene, desogestrel, drospirenone, con 9-12 casi annui per 10.000 donne.
- Per i COC contenenti clormadinone, dienogest e nomegestrolo, i dati disponibili non sono sufficienti per sapere come il rischio si confronti con quello degli altri COC, ma ulteriori studi sono in corso o in programma.

Prima di iniziare una contraccezione con EP si raccomanda:

- ✓ La raccolta di una anamnesi personale e familiare con particolare attenzione agli eventi trombotici
- ✓ L’offerta attiva di informazione e la discussione con la donna sul rischio individuale di trombosi e sulla possibilità di ridurlo.

Non si raccomanda, né prima di prescrivere un contraccettivo EP né durante l’uso, l’esecuzione routinaria di:

- ✓ esami ematochimici generici
- ✓ test generici di coagulazione
- ✓ test specifici per trombofilia (compresi i test genetici)

Anche in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici, al fine di prescrivere una contraccezione EP, non si raccomanda l’esecuzione dei test specifici per trombofilia.

Al momento della prescrizione, si raccomanda un contraccettivo a minor rischio trombotico (progestinico di II generazione con 20-30 mcg di estrogeni).

Rispetto ai più comuni test ematochimici, i test specifici di trombofilia presentano globalmente una maggiore complessità che si associa a una più alta variabilità dei loro risultati.

Nella pratica corrente è stato riscontrato un elevato tasso di errore diagnostico per ridurre il quale si raccomanda l’esecuzione solo in laboratori qualificati.

In aggiunta a questi limiti, lo scarso valore predittivo dei test di predisposizione genetica o acquisi-

ta è il motivo per cui non se ne raccomanda l'uso di routine.

In considerazione della alta utilizzazione, il più delle volte inappropriata, dei test di predisposizione genetica se ne elencano i tipi e le loro caratteristiche principali.

A. I seguenti test identificano una predisposizione genetica alla trombosi:

1. mutazione fattore V Leiden (eterozigote/omozigote)
2. mutazione protrombina G20210A (eterozigote/omozigote)
3. proteina C
4. proteina S
5. antitrombina

Le prime due alterazioni sono relativamente frequenti nella popolazione generale (3% circa ciascuna) ma aumentano di poco il rischio assoluto di trombosi. Le altre tre alterazioni sono invece molto più rare (prevalenza dallo 0,02% allo 0,5%) ma aumentano più decisamente il rischio assoluto.

Altri test disponibili non identificano condizioni genetiche per le quali sia documentato un aumento rischio trombotico e sono pertanto in ogni caso sconsigliati.

B. I seguenti test identificano una predisposizione acquisita alla trombosi:

1. anticoagulante tipo lupus (LAC)
2. anticorpi antifosfolipidi
3. fattore VIII
4. omocisteinemia

Questi fattori di rischio sono più frequenti di quelli precedenti e comportano un aumento di rischio variabile, maggiore per i primi tre e minore per l'iperomocisteinemia.

Pur non essendo raccomandata, la utilizzazione dei test sta diventando una pratica diffusa.

Sul piano clinico, la loro scarsa predittività li rende a rischio di sovradiagnosi e di eccessiva medicalizzazione, in caso di applicazione su vasta scala.

Un risultato negativo potrebbe essere falsamente rassicurante.

Un risultato positivo potrebbe scoraggiare l'uso di contracccezione EP in donne che potrebbero giovarsene.

In particolare, la mutazione eterozigote del fattore V Leiden o della protrombina (alterazioni che rappresentano le mutazioni più frequenti) e la carenza di proteina C costituiscono un rischio da confrontare coi potenziali benefici della contracccezione EP da valutare caso per caso.

Invece, il deficit congenito di antitrombina, la omozigosi e la doppia eterozigosi (fattore V e protrombina) nonché i difetti multipli costituiscono alterazioni molto rare che comportano un rischio

trombotico più alto, tale da sconsigliare l'uso di EP.

Infine per quanto riguarda le alterazioni genetiche di proteina S non ci sono informazioni sufficienti per una chiara raccomandazione.

Sul piano psicologico, l'esecuzione e l'esito positivo dei test sembrano non avere un impatto avverso nella maggioranza delle donne in contesti nei quali era fornito un adeguato counselling pre e post test.

Pertanto, è fortemente raccomandato offrire un counselling adeguato nel momento precedente al test e al momento della comunicazione del risultato.

Un medico che applicando le raccomandazioni di questa CC prescriva la contracccezione EP senza richiedere l'esecuzione di test di predisposizione genetica segue una buona pratica clinica.

Sul piano organizzativo, l'inappropriata diffusione di questi test comporta costi non giustificati per il SSN e per i cittadini.

Occorre informare la donna sui seguenti argomenti:

- la trombosi venosa in età fertile è molto rara;
- la contracccezione EP aumenta il rischio di circa 2 volte ma il rischio assoluto rimane molto piccolo (1-2 casi all'anno ogni 10.000 donne; a titolo di confronto, il rischio di trombosi venosa in gravidanza è intorno a 6 casi ogni 10.000 gravidanze);
- il rischio non è uguale in tutte le donne;
- il rischio è più elevato durante il primo anno d'uso;
- il rischio non è uguale per tutti i contraccettivi EP;
- interventi chirurgici, traumi e immobilità prolungata aumentano il rischio e richiedono che la donna segnali al medico che sta assumendo EP;
- gli stili di vita salutari riducono il rischio trombotico;
- i test per individuare la predisposizione al rischio sono molto usati ma non sono raccomandati.

Tutte queste informazioni andrebbero date con l'intento di facilitare una decisione consapevole da parte della donna sia riguardo la prescrizione di EP sia di eventuali test di predisposizione.

In caso di avvenuta esecuzione di test specifici per trombofilia, occorre informare la donna sui seguenti argomenti:

- complessità, variabilità e possibilità di errore diagnostico
- scarso valore predittivo
- rischio di rinuncia alla contracccezione EP
- possibilità di falsa rassicurazione e di sovradiagnosi
- rischio di ansia
- possibilità di prevenzione della trombosi.

Si raccomanda in ogni caso che tutte le informazioni siano offerte attivamente prima della eventuale

esecuzione del test.

Considerata la carenza di conoscenze epidemiologiche, in particolare italiane, su molti aspetti affrontati dalla conferenza di consenso, si raccomanda l'esecuzione di studi epidemiologici sul rischio trombotico venoso e sui fattori che lo influenzano in particolare la contraccezione EP.

Tali studi dovrebbero rappresentare una delle priorità del sistema sanitario per il finanziamento della ricerca indipendente.

In considerazione del minor rischio trombotico attribuibile ai contraccettivi EP a basso contenuto estrogenico e contenenti levonorgestrel si raccomanda la revisione della politica di rimborsabilità con l'inserimento in fascia A dei prodotti a minor rischio.

In considerazione della grande variabilità dei risultati e del tasso di errore dei test di trombofilia, si raccomanda la attivazione di politiche di accreditamento e di controllo di qualità dei laboratori a livello regionale.

È fondamentale che le autorità sanitarie italiane si impegnino in una campagna di comunicazione per informare i professionisti sanitari sulle presenti raccomandazioni, in particolare relativamente all'uso inappropriato dei test specifici di predisposizione genetica e acquisita.

Si raccomanda che il sistema sanitario si impegni a vari livelli nella informazione alle donne sull'uso sicuro della contraccezione EP.

Le interazioni dei contraccettivi orali: una valutazione della loro rilevanza clinica

La pillola è il metodo più efficace e più utilizzato per il controllo della fertilità.

Si stima che in Italia circa il 20% delle donne di età tra i 15 e i 45 anni ne facciano uso abituale.

La sua diffusione e il suo crescente impiego tra i sistemi di contraccezione si spiegano soprattutto con la semplicità di impiego, la buona tollerabilità e accettabilità sul piano psicologico, nonché la rapida reversibilità allo "status quo ante" una volta interrotta l'assunzione.

Dal punto di vista farmacologico, i più comuni contraccettivi orali combinati contengono una combinazione di due ormoni: un estrogeno (l'etinilestradiolo) con un dosaggio variabile tra 15-50 microgrammi e un progestinico (levonorgestrel, desogestrel o gestodene).

In relazione al tipo di associazione e alla concentrazione di estrogeno e progestinico si possono distinguere: pillole di prima generazione (composte da

dosaggi elevati dei due ormoni con un maggior rischio di effetti collaterali), pillole di seconda generazione (che contengono dosaggi ridotti di estroprogestinici e presentano una migliore *compliance* e tollerabilità) e pillole di terza generazione (in cui sono state ulteriormente ridotte le concentrazioni ormonali e sono stati impiegati progestinici quali gestodene e desogestrel).

La possibilità di scegliere tra pillole a diversa concentrazione di estroprogestinico, se da un lato ha consentito ad un numero maggiore di donne di utilizzare questi farmaci, dall'altro ha sollevato un ampio dibattito sulla "reale" maggiore sicurezza e tollerabilità delle nuove formulazioni rispetto a quelle tradizionali; soprattutto per quanto concerne il rischio tromboembolico.

Recenti formulazioni prevedono l'associazione dell'estrogeno con il drospirenone o il dienogest.

Caratteristiche farmacocinetiche dei principali componenti della pillola

Un breve accenno alle principali caratteristiche farmacocinetiche dei componenti le varie formulazioni dei contraccettivi orali aiuterà a comprendere meglio i meccanismi e gli effetti delle interazioni.

L'etinilestradiolo è ben assorbito a livello intestinale e subisce un elevato metabolismo di "primopassaggio" nella mucosa intestinale (sulfo-coniugazione) e nel fegato dove circa il 60% della dose assunta viene trasformato in metaboliti inattivi. Questi, giunti nell'intestino, vengono parzialmente scissi dagli enzimi idrolitici della flora batterica intestinale, che favoriscono il riassorbimento dell'etinilestradiolo libero.

L'interruzione di questo ricircolo enteroepatico, per esempio in caso di alterazione della flora batterica intestinale da parte di antibiotici, può ridurre la concentrazione plasmatica dell'estrogeno con potenziale perdita di efficacia del contraccettivo. L'etinilestradiolo viene quindi metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 3A4 e trasformato nella sua forma idrossilata, a sua volta metilata e coniugata con l'acido glucuronico prima di venire escreta per via urinaria e fecale.

La contemporanea somministrazione di farmaci induttori o inibitori di questo sistema enzimatico può provocare alterazioni nel metabolismo con la conseguente diminuzione della concentrazione plasmatica dell'estrogeno, che potrebbe tradursi in perdita dell'efficacia contraccettiva.

In caso di inibitori enzimatici si avrà invece un aumento della concentrazione plasmatica dell'estrogeno con aumento del rischio di effetti collaterali

(quali ad esempio nausea, aumento di peso, tensione mammaria, comparsa di macchie sulla pelle e sul viso, alterazioni del tono dell'umore, riduzione della libido).

Il levonergestrel viene rapidamente e quasi completamente assorbito per via orale (biodisponibilità ≈100%), viene metabolizzato a livello epatico (riduzione, idrossilazione e coniugazione), si lega alle proteine sieriche e la sua eliminazione non è influenzata dall'associazione con l'estrogeno.

Il desogestrel è rapidamente assorbito, ha una biodisponibilità dell'84%; a livello epatico viene trasformato nel suo metabolita attivo (3-keto-desogestrel) che si lega alle proteinesieriche (99%).

Il gestodene è ben assorbito con una elevata biodisponibilità quando somministrato per via orale, si lega estensivamente alle proteine sieriche (75-87% alla globulina e 13-24% all'albumina), è metabolizzato nel fegato, e per meno dell'1% viene escreto immodificato nelle urine.

Dal punto di vista farmacocinetico, dienogest risulta pressochè interamente assorbito dopo somministrazione orale, con un assorbimento rapido e un picco di concentrazione sierica già dopo 1,5 ore dall'assunzione; viene metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, con una breve emivita di circa 10 ore, che assicura bassi rischi di accumulo in circolo, dopo somministrazioni orali ripetute.

Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene assorbito rapidamente e quasi completamente. La concentrazione massima di principio attivo nel siero di 38 ng/ml viene raggiunta 1-2 ore dopo singola assunzione. La biodisponibilità è compresa fra il 76 e l'85%. La contemporanea ingestione di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità del drospirenone.

Nei contraccettivi orali, la componente estrogenica risulta la più esposta ad eventuali interazioni con altri farmaci.

Le interazioni

La mancanza di studi clinico-epidemiologici specifici non consente di definire con precisione l'entità e la rilevanza clinica delle interazioni tra la pillola contraccettiva e gli altri farmaci.

Si può però affermare che, a parte alcune categorie di farmaci più a rischio trattate di seguito, i contraccettivi orali presentano un rischio di interazioni basso.

a. Effetti della pillola sugli altri farmaci

Gli estrogeni dei contraccettivi orali possono de-

terminare un debole effetto di inibizione degli enzimi del sistema dei citocromi con conseguente potenziale inibizione del metabolismo di altri farmaci. Sebbene l'entità di questo effetto sia di dubbia rilevanza clinica, soprattutto per i preparati contenenti bassi dosaggi di estrogeni, è utile ricordare questo effetto per le benzodiazepine che vanno incontro a idrossilazione epatica (per esempio alprazolam, clordiazepossido, diazepam, nitrazepam e triazolam). L'uso contemporaneo di questi farmaci con i contraccettivi orali potrebbe aumentare gli effetti sedativi e ipotensivi delle benzodiazepine, situazione di rischio soprattutto durante la guida di veicoli e per le donne che svolgono lavori in cui sono richieste attenzione e vigilanza continua.

L'uso prolungato della pillola può ridurre la *clearance* dei corticosteroidi aumentandone le concentrazioni plasmatiche; sebbene sul piano farmacologico queste alterazioni farmacocinetiche possano risultare significative, non è ancora documentata la rilevanza clinica di questa interazione.

b. Effetti degli altri farmaci sulla pillola

La maggior parte di queste interazioni ha come bersaglio la farmacocinetica o la farmacodinamica dell'etinilestradiolo, portando ad una riduzione dell'efficacia dell'estrogeno.

Ciò può causare irregolarità mestruali, perdite ematiche intermestruali (eventi comuni) o una gravidanza inattesa (evento raro).

Le due classi di farmaci che interagiscono maggiormente con la pillola, riducendone il suo effetto contraccettivo, sono gli antibiotici e gli antiepilettici.

Le formulazioni con basso dosaggio di estrogeno risulterebbero a maggior rischio di questi effetti.

Gli antibiotici e antimicotici

Il principale meccanismo responsabile di questa interazione è l'induzione dell'attività degli enzimi microsomiali epatici, che comporta un aumento della *clearance* e una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno, con conseguente riduzione o perdita dell'azione contraccettiva. L'ampia letteratura al riguardo può essere sintetizzata in questi punti: per rifampicina, rifabutina e griseofulvina sono disponibili evidenze consistenti, sia sperimentali sia cliniche, dell'effetto di induzione degli enzimi epatici determinato da questi farmaci e del rischio di inefficacia della pillola, in caso di terapia concomitante. In questi casi è necessario prendere ulteriori precauzioni contraccettive sia durante che per almeno sette giorni dalla fine del trattamento con antibiotici.

Per quanto concerne gli altri antibiotici ad ampio spettro, esiste una maggiore discrepanza tra i dati farmacologici e le evidenze cliniche.

Limiti metodologici e problemi di *under-reporting* non consentono di esprimere un giudizio definitivo. Nonostante siano state riportate casistiche di gravidanze non attese in donne trattate con diverse penicilline (ampicillina e doxiciclina), tetracicline o altri antibiotici ad ampio spettro, la loro capacità di inibire sistematicamente l'efficacia della pillola non è stata ancora definitivamente dimostrata.

Ciononostante, prevale l'atteggiamento pragmatico di consigliare in queste situazioni l'utilizzo di ulteriori sistemi anticoncezionali, soprattutto nelle pazienti in cui, una precedente somministrazione contemporanea dei due farmaci aveva provocato perdite ematiche intermestruali o irregolarità mestruali e per le utilizzatrici di penicilline ad ampio spettro d'azione o di tetracicline che, modificando la normale flora batterica intestinale con conseguente insorgenza di diarrea, possono ridurre l'assorbimento intestinale degli estrogeni.

Gli antiepilettici

Durante la somministrazione contemporanea di contraccettivi orali e di antiepilettici sono numerose le segnalazioni di inefficacia della pillola o di sanguinamenti intermestruali.

Fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina, primidone, etosuccimide e topiramato sono farmaci per cui è stata documentata la capacità di provocare un aumento della *clearance* degli estrogeni e dei progestinici contenuti nella pillola. Nelle pazienti in terapia con questi farmaci a cui si debba prescrivere un contraccettivo orale, è opportuno privilegiare pillole con un contenuto di estrogeni maggiore (50-100 microgrammi).

In alternativa si dovrà ricorrere ad altri metodi contraccettivi.

Conclusioni e suggerimenti

La valutazione della rilevanza clinica delle interazioni tra la pillola e gli altri farmaci si fonda soprattutto su studi osservazionali (per lo più retrospettivi) o segnalazioni spontanee e *case report*, in cui sono possibili "errori/omissioni" nella raccolta dei dati e raramente vengono considerati gli effetti di una scarsa *compliance* da parte delle pazienti.

Non sono disponibili studi prospettici che indichino chiaramente l'incidenza delle diverse interazioni, né studi in cui sia stato valutato il rischio correlato alle diverse formulazioni e ai diversi dosaggi di contraccettivi orali, anche se sembrerebbe che le nuove formulazioni a basso dosaggio di estrogeni e progestinici possano andare incontro più frequentemente ad una perdita di efficacia rispetto alle altre formulazioni.

Quello che emerge dai dati disponibili è che alcune donne (non così facilmente identificabili) possono presentare un rischio maggiore di interazioni, in relazione ad una variabilità individuale, che le rende più suscettibili.

Anche se ad oggi non è possibile identificare con certezza queste pazienti a maggior rischio di interazioni (e di conseguente inefficacia del contraccettivo orale), le donne che hanno avuto in precedenza degli insuccessi dell'effetto anticoncezionale o che hanno sviluppato sanguinamenti intermestruali o irregolarità mestruali in seguito alla co-somministrazione di antibiotici, antibatterici o antiepilettici, costituiscono un gruppo "a rischio".

In questi casi si dovrebbe consigliare di associare altri metodi contraccettivi sia durante tutto il periodo di co-somministrazione dei suddetti farmaci sia per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento.

Comunque, pur in presenza di tutti questi limiti, in considerazione della gravità che una eventuale perdita dell'effetto anticoncezionale potrebbe avere, è sempre consigliabile un approccio improntato alla cautela, con il coinvolgimento diretto e un'adeguata educazione alle pazienti a cui si devono prescrivere farmaci potenzialmente a rischio di interazioni con la pillola.