



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

IL «SOLO» PROGESTINICO: QUANDO USARLO

Dott.ssa O. Attolico

Professor M. Vignali

P:O. Macedonio Melloni

LE OPZIONI CONTRACCETTIVE ORMONALI

- SARC (Short-Acting Reversible Contraceptives):
 - Pillola estroprogestinica Combinata (COC)
 - Pillola a base di solo progestinico (POP)
 - Anello Vaginale
 - Cerotto Transdermico
- LARC (Long-Acting Reversible Contraceptives)
 - IUS-LNG
 - Impianto sottocutaneo
 - *MAP*

PROGESTOGEN~ONLY CONTRACEPTIVES

SOLO PROGESTINICI			
Composizione	Sequenza	Dose Giornaliera	Dose totale
DSG orale	Monofasica 28 cps	75 mcg	
DSP orale	24+4 cps	4 mg	
LNG intrauterino	Triennale	~8 mcg	13.5 mg
	Quinquennale	~9 mcg	19.5 mg
	Quinquennale	~18.6 mcg	52 mg
	Quinquennale	~20 mcg	52 mg
ETN impianto	Triennale	~50 mcg	68 mg

POP~ PROGESTIN ONLY PILL

- **Desogestrel 75 mcg**

- Inibizione dell'ovulazione (99% dei cicli)
- Aumento della viscosità del muco cervicale
- Effetti endometriali
- Assunzione dal primo giorno delle mestruazioni
- No interruzione tra le due confezioni
- Ritardo di assunzione concesso 12 ore
- Rischio di inefficacia in caso di vomito entro le 3 ore di assunzione o di diarrea profusa dopo 4-6 ore dall'assunzione

- **Drospirenone 4 mg**

- Inibizione dell'ovulazione
- Aumento della viscosità del muco cervicale
- Effetti endometriali
- Assunzione dal primo giorno delle mestruazioni
- No interruzione tra le due confezioni
- Se ritardo > 24 h assumere la pillola+ metodo contraccettivo ulteriore per i 7 gg seguenti
- Rischio di inefficacia in caso di vomito entro le 3 ore di assunzione o di diarrea profusa dopo 4-6 ore dall'assunzione

Criteri Medici di Elegibilità (MEC) ~ OMS

Tabella 1. Categorie di rischio¹

Categoria 1	Una condizione nella quale i rischi sono irrilevanti e il contraccettivo può essere usato senza restrizioni
Categoria 2	Una condizione nella quale i vantaggi superano i rischi , provati o teorici
Categoria 3	Una condizione nella quale i rischi , provati o teorici, superano i vantaggi
Categoria 4	Una condizione nella quale l'uso del contraccettivo costituisce un rischio inaccettabile per la salute

Tabella 2. Indicazioni sulla eleggibilità di un metodo contraccettivo

Categorie	Se si dispone di buoni elementi per una corretta valutazione clinica	Se non si dispone di elementi sufficienti per una corretta valutazione clinica
Categoria 1	Può essere usato sempre	Può essere utilizzato
Categoria 2	Generalmente può essere usato	
Categoria 3	Non raccomandato, ad eccezione dei casi in cui non siano disponibili altri metodi più adeguati e la gravidanza stessa costituisca un rischio per la salute	Non può essere utilizzato
Categoria 4	Non può essere utilizzato	

CONTROINDICAZIONI AI COC



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

Tabella 4. Controindicazioni ai COC

Condizione		Paese e anno di pubblicazione		
		WHOMECC 2015	USMECC 2016	UKMECC 2016
Ipertensione arteriosa sis ≥ 160 mmHg e dia ≥ 100 mmHg o con presenza di danno d'organo		4	4	4
Cardiopatia ischemica, dilatativa, valvulopatia complicata, in atto o pregressa		4	4	4
Stroke in atto o pregresso		4	4	4
Trombosi venosa profonda o embolia polmonare in atto o pregressa o in terapia anticoagulante		4	4	4
Mutazioni trombofiliche note		4	4	4
Diabete, da più di 20 anni o con compromissione d'organo		3-4	3-4	3
Fumo di sigaretta in donne >35 aa e >15 sigarette al giorno		3-4	4	4
Multipli fattori di rischio cardiovascolare		3-4	3-4	3
Emicrania	Con aura	4	4	3-4
	Senza aura in donne >35 aa	3I 4C	2 ?	2I 3C
Chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata		4	4	4
Neoplasia mammaria maligna attuale o pregressa <5 aa		4	4	4
Neoplasia epatica maligna: adenoma o epatocarcinoma		4	4	4
Epatite virale acuta		3-4I 2C	3-4I 2C	3I 2C
Cirrosi epatica scompensata		4	4	4
Trapianto d'organo complicato			4	3
LES con Ab antifosfolipidi positivi o sconosciuti		4	4	4
Allattamento <6 settimane dal parto		4	2-3	4
Post-partum <21 giorni dal parto		3-4	4	3-4
Neoplasia dell'endometrio		4I 2C	4I 2C	4I 2C

I: inizio; C: continuazione

POP~ CONTROINDICAZIONI

Tabella 3. Controindicazioni ai contraccettivi con solo progestinico

Condizione	Classe di rischio
Tromboembolie in atto	3
Cardiopatía ischemica/stroke	3C
LES con positività degli anticorpi antifosfolipidi	3
Emicrania con aura	3C*
Tumori della mammella	3-4
Diabete con vasculopatia o danno d'organo	3 (solo per MAP)
Ipertensione arteriosa	3 (solo per MAP)
Cirrosi scompensata	3
Adenoma epatocellulare o epatoma	3
Sanguinamenti vaginali ndd	3 (solo per MAP e impianti)

I: inizio; C: continuazione; MAP: medrossiprogesterone acetato.

*Solo per la continuazione, se l'emicrania con sintomi focali esordisce durante l'utilizzo del contraccettivo; per le donne affette da emicrania con aura l'inizio di una contraccezione con solo progestinico è in classe 2

POP: uguale efficacia contraccettiva

Per ciascun progestinico può essere quindi individuata una dose in grado di inibire l'ovulazione e di trasformare l'endometrio rendendolo poco adatto all'annidamento

Si deduce quindi che per ottenere l'effetto inibitorio sull'ovulazione questi due progestinici devono essere somministrati in una dose giornaliera almeno superiore a questa (margine di sicurezza).

Table 3

Progestogenic effectivity on the level of the endometrium and antigonadotropic effects (dose for ovulation inhibition) of the different progestins

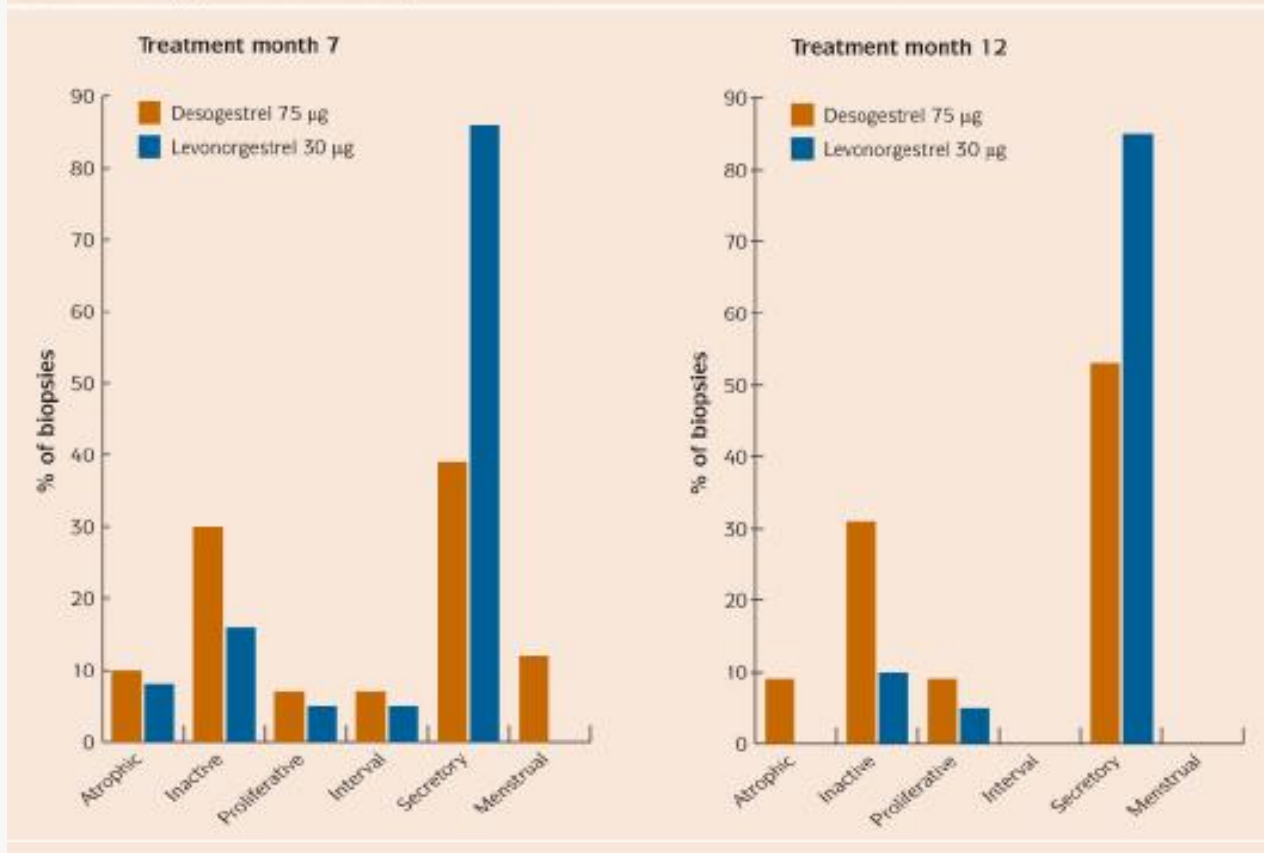
Progestin	Ovulation inhibition dose mg per day p.o.	Transformation dose mg per cycle	Transformation dose mg per day p.o.
Progesterone	300	4200	200-300
Dydrogesterone	>30	140	10-20
Medrogestone	10	60	10
Medroxyprogesterone acetate	10	80	5-10
Chlormadinone acetate	1.5-2.0	20-30	10
Cyproterone acetate	1	20	1.0
Norethisterone	0.5	100-150	/
Norethisterone acetate	0.5	30-60	/
Lynestrenol	2.0	70.0	/
Ethinodiol	2.0	15.0	/
Levonorgestrel	0.05	6.0	0.15
Desogestrel	0.06	2.0	0.15
Gestodene	0.03	3.0	/
Norgestimate	0.2	7.0	/
Dienogest	1.0	6.0	/
Drospirenone	2.0	50	/
Promegestone	0.5	10	0.5
Nomegestrol acetate	5.0	100	5.0
Trimegestone	0.5	/	0.25-0.5

Taken from reference [7,8,11-14]. / = no data available.

POP: effetti sul muco cervicale ed endometrio

- In questo studio di Rice (Abs ESC 2006) sono stati confrontati gli effetti sul muco cervicale (Punteggio di Insler: ostilità del muco alla penetrazione degli spermatozoi, < 9 = muco ostile) e sull'endometrio (biopsie a 7 e 12 mesi di trattamento) di Desogestrel 75 mcg e di 30 mcg Levonorgestrel
- Effetti sul muco: punteggio Insler < 9 con entrambi i progestinici
- Effetti sull'endometrio: Desogestrel sopprime l'endometrio in modo più efficace rispetto a Levonorgestrel (minor % di endometrio secretivo e maggior % di endometrio inattivo e atrofico sia a 7 che a 12 mesi)

Figure 2 Histology of the endometrial biopsies



POP: BENEFICI

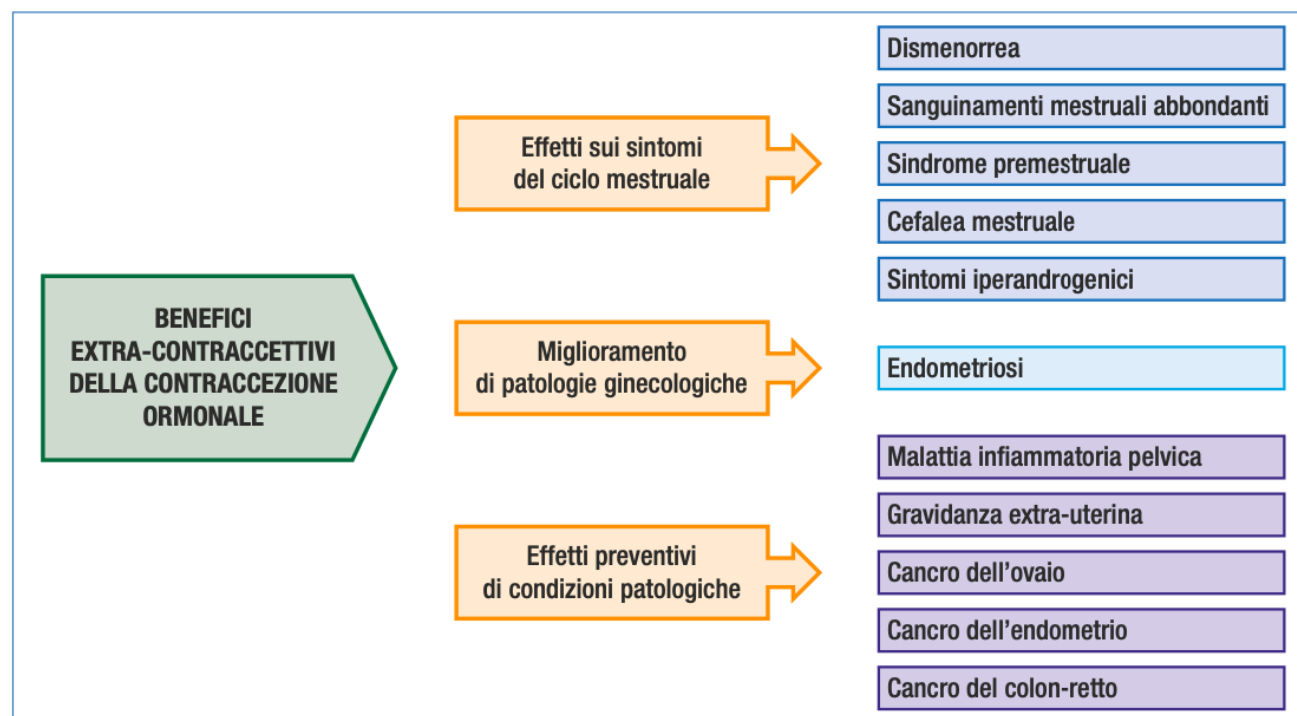


Figura 1. Sintesi dei benefici extra-contraccettivi della contraccezione ormonale

POP: BENEFICI (EFFETTI SUL CICLO MESTRUALE)

DISMENORREA

Studio Prospettico non comparativo osservazionale (STUDIO ERS): 3 mesi continui di assunzione di Desogestrel (75 mcg/die)

- 1) Riduzione insorgenza di dismenorrea primaria moderata severa (84% → 7%)
- 2) Dopo l'uso di Desogestrel la dismenorrea era assente o la sua severità era moderata nel 51% e 39% delle donne
- 3) Riduzione della necessità di assumere antidolorifici durante il ciclo (70% → 8%)

Studio osservazionale (STUDIO DYS) ha valutato l'effetto di pillole Desogestrel 75 mcg in donne affette da dismenorrea all'inizio dello studio e dopo 3 cicli di trattamento

- 1) La dismenorrea si è risolta o è migliorata nel 93% dei casi (è peggiorata solo in un caso, 0,2%);
- 2) L'assunzione di analgesici si è ridotta dal 70% al basale al 8% al termine dello studio.

The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: Results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea

Hans-Joachim Ahrendt*, Ulrich Karck†, Tanja Pichl‡, Thomas Mueller§ and Uwe Ernst‡

*Private Practice, Magdeburg; †Klinikum Stuttgart, Frauenklinik, Stuttgart; ‡Organon GmbH, Oberschleissheim, Germany

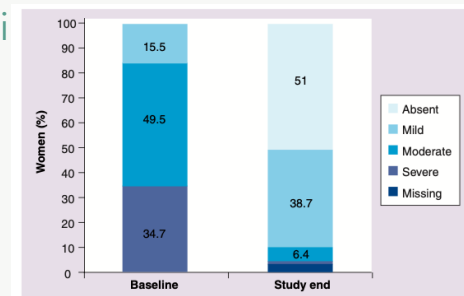


Figure 3. Severity of dysmenorrhea in 406 women before and after 3 months of desogestrel 75 µg/day (Dysmenorrhea study).
 Reproduced from [102] 2007, with permission from the Taylor & Francis Group.

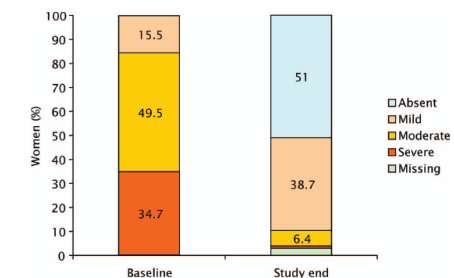


Figure 2 Severity of dysmenorrhoea before and at the end of Cerazette® treatment (DYS study)

POP: BENEFICI (EFFETTI SUL CICLO MESTRUALE)

- **SINDROME PREMESTRUALE**
- **CEFALEA CATAMENIALE:** il calo estrogenico premenstruale agisce da trigger per la cefalea (crollo ormonale premenstruale assente con POP)

POP~ BENEFICI: ENDOMETRIOSI

LINEE GUIDA (AOGOI)

I trattamenti più efficaci nella riduzione di dismenorrea, dispareunia, dischezia e dolore pelvico cronico sono i progestinici da soli (I A)

Il trattamento medico dell'endometriosi si basa sull'inibizione dello stimolo alla proliferazione dell'endometrio ectopico

- Tale condizione può essere realizzata sia con i contraccettivi a base di soli progestinici, sia con i COC, anche se, idealmente, la POP è preferibile, essendo gli impianti endometriosici estrogeno-sensibili.

AOGS

ACTA Obstetrica et Gynecologica



Scandinavica

AOGS MAIN RESEARCH ARTICLE

Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study

UMBERTO LEONE ROBERTI MAGGIORE, VALENTINO REMORGIDA, CAROLINA SCALA, EMANUELA TAFI, PIER L. VENTURINI & SIMONE FERRERO

Department of Obstetrics and Gynecology, San Martino Hospital and National Institute for Cancer Research, University of Genoa, Genoa, Italy



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

POP: BENEFICI ONCOLOGICI

TUMORE ENDOMETRIO

L'effetto protettivo è documentato sia per i COC/POP, sia per gli IUS-LNG; l'entità della riduzione del rischio sembra correlata al numero di anni di utilizzo della CO e persiste a lungo dopo la sospensione

L'effetto antiproliferativo sull'endometrio indotto dagli IUS-LNG, e di conseguenza l'effetto onco-protettivo, è tale che questo tipo di contraccettivo sembra essere maggiormente efficace dei progestinici (Medrossiprogesterone Acetato o Noretisterone Acetato) assunti per via orale nel trattamento dell'iperplasia endometriale.

TUMORI EPITELIALI DELL'OVAIO

La riduzione del rischio è proporzionale alla durata dell'utilizzo del contraccettivo, con una riduzione di incidenza fino al 50% in chi fa uso di contraccettivi ormonali combinati per più di 10 anni. La riduzione del rischio, inoltre, persiste per 30 anni dopo la sospensione del trattamento. Anche l'utilizzo prolungato dello IUS-LNG ha dimostrato un effetto protettivo verso il tumore epiteliale ovarico. Non sono stati condotti studi per quanto riguarda le POP

POP~ CEFALEA ED EMICRANIA

- Nelle donne con emicrania la presenza di sintomi focali (aura) costituisce una controindicazione assoluta alla contraccezione combinata estro-progestinica (categoria 4 dei MEC), ma non alla contraccezione con solo progestinico (categoria 2 per l'inizio della contraccezione, categoria 3 per la continuazione nel caso che l'emicrania compaia in corso di contraccezione ormonale con solo progestinico)
- In assenza di aura, ma in presenza di fattori di rischio (età >35 anni, il fumo di sigaretta...), la COC è controindicata (categoria 3-4 dei MEC), mentre non lo è quella con solo progestinico, che è in categoria 1-2 dei MEC.

**Effectiveness of the progestin-only pill
for migraine treatment in women:
A systematic review and meta-analysis**

**Samantha Warhurst¹, Christopher J Roife², Bruce J Brew^{2,3},
Deborah Bateson^{4,5}, Kevin McGeechan⁵,
Gabriele S Merki-Feld⁶, Raymond Garrick²
and Susan E Tomlinson^{2,4}**

Cephalalgia
0(0) 1–11
© International Headache Society 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102417710636
journals.sagepub.com/home/cep
SAGE

POP~ CEFALEA ED EMICRANIA

Studio che osserva beneficio in piccolo campione di donne che utilizza contraccettivo POP (Desogestrel 75 mcg/gg) nel trattamento con emicrania senza aura e cefalea catameniale.

Outcomes valutati:

- 1) N° di attacchi di emicrania nei 180 gg successivi all'inizio della terapia
- 2) N° di gg con emicrania
- 3) Durata degli attacchi
- 4) Intensità media degli attacchi
- 5) N° di terapie e triptani assunti
- 6) Score headache-related per la qualità della vita
- 7) Eventi avversi



POP~ CEFALEA ED EMICRANIA

- 1) N° di attacchi di emicrania mensili si sono ridotti in modo significativo nei 180 gg post inizio terapia
- 2) Piccola ma significativa riduzione del n° di gg con emicrania in un mese
- 3) Significativa riduzione nella durata degli attacchi
- 4) Piccola riduzione intensità media dell'attacco
- 5) Piccola ma significativa riduzione del n° di farmaci sintomatici e significativa riduzione dei triptani assunti
- 6) Qualità della vita: MIDAS (participants' Migraine Disability Assessment)

Eventi avversi: il 9.9% dei partecipanti ha interrotto la terapia per insorgenza di effetti collaterali di cui il più frequente è il sanguinamento prolungato e il peggioramento dell'emicrania (stop entro 90 gg dall'inizio)

Table 2. Summary of findings table and GRADE analysis for all outcomes measures at 180 days.

Desogestrel for treatment of migraine in women of reproductive age

Patient population: Women with migraine

Intervention: Desogestrel 75 micrograms/day for 180 days

Comparison: Pre-treatment baseline of 90 days

Outcomes	Number of participants (studies)	Studies included	Mean difference (95% C.I.)	Significance
Number of migraine attacks per month	85 (2)	Morotti, Italy, 2014b Nappi, Italy, 2011, Group A Nappi, Italy, 2011, Group B	-0.96 attacks/month [-1.41, -0.52]	$p < 0.0001$
Number of days with migraine per month	73 (2)	Merki-Feld, Switzerland, 2015 Morotti, Italy, 2014a	-2.05 days/month [-2.92, -1.18]	$p < 0.0001$
Duration of migraine (hours)	85 (2)	Morotti, Italy, 2014b Nappi, Italy, 2011, Group A Nappi, Italy, 2011, Group B	-4.28 hours [-6.56, -2.00]	$p = 0.0002$
Average headache intensity	73 (2)	Merki-Feld, Switzerland, 2015 Morotti, Italy, 2014a Morotti, Italy, 2014b ^a	-4.35 [-6.11, -2.59]	$p < 0.0001$
Quality of Life	42 (1)	Merki-Feld, Switzerland, 2015	Not calculated	Not calculated
Total MIDAS scores	86 (2)	Morotti, Italy, 2014a		
SFv36 scores		Morotti, Italy, 2014b		
Number of pain medications per month	73 (2)	Merki-Feld, Switzerland, 2015 Morotti, Italy, 2014a Nappi, 2011 Group A and B ^c	-2.56 medications per month [-3.23, -1.89]	$p < 0.0001$
Number of triptans used over three months	73 (2)	Merki-Feld, Switzerland, 2015 Morotti, Italy, 2014a	-2.49 medications per 90 days [-4.70, -0.28]	$p = 0.03$

^aFor all studies, headache intensity was rated on a scale of zero to four. In Merki-Feld, 2015 and Morotti, 2014a, the average monthly headache intensity as calculated as severities divided by three. This produced an average headache intensity measure that was also dependent on migraine/headache frequency. In Morotti, 2014b (35), the authors to measure headache intensity as Morotti, 2014a and Merki-Feld, 2015, but their method for averaging the headache intensity was not clearly described. Therefore results analysis.

^bSee Appendix C (Supplementary material) for further detail on how GRADE rating was performed.

^cNappi, 2011 (31) reported analgesic use as the number of analgesics required per attack and found no significant decrease in use of pain medications after POP treatment.

POP~ EFFETTO TROMBOEMBOLICO

- La contraccezione ormonale a base di solo progestinico non incide in modo significativo sul rischio di tromboembolismo venoso (TEV), ad eccezione delle iniezioni deposito di MAP
- La contraccezione ormonale combinata è associata invece ad un aumentato rischio di TEV, di entità diversa in relazione al tipo e al dosaggio dell'estrogeno, nonché al progestinico associato. L'entità del rischio è strettamente correlata anche a fattori individuali, quali età e peso corporeo

Tabella. Comunicazioni utili sul rischio trombo-embolico

COC	I contraccettivi ormonali aumentano leggermente il rischio trombotico, ma va considerato che, nella maggior parte delle donne, i benefici associati all'utilizzo di COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi ⁹
	Solo l'uso dei COC va interrotto 4 settimane prima di un intervento chirurgico maggiore
POP Impianto sottocutaneo	Nel caso di anamnesi familiare positiva per trombosi venosa profonda non c'è controindicazione all'uso
IUS-LNG	La prevalente azione locale rende il rischio poco probabile

POP~ RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Table 2. Overview of oral hormonal contraceptive prescribing guidelines for women with cardiovascular risk factors.

Cardiovascular risk factor	COC use	POP use
Hypertension	Not restricted in women with well-controlled BP who have no CV risk factors (i.e., aged <35 years, otherwise healthy, nonsmokers) Restricted in women with well-controlled BP who have CV risk factors Restricted in women with poorly controlled BP	Not restricted in women with well-controlled BP who have other CV risk factors (e.g., aged ≥35 years, smoking, diabetes, dyslipidemia) Not restricted in women with poorly controlled BP
Dyslipidemia	Restricted in women with LDL-C >160 mg/dl or multiple CV risk factors	Not restricted in women with dyslipidemia
Diabetes	May be considered in women with diabetes Type I or II only in otherwise healthy, nonsmoking women who are aged <35 years	Not restricted in women with diabetes with or without other CV risk factors
Smoking	Restricted in smokers aged >35 years	Not restricted in smokers
Obesity	Restricted in women with BMI >30 kg/m ²	Not restricted in obese women
Aged at least 35 years	Not restricted in premenopausal, healthy, nonsmoking women (low-dose COCs)	Not restricted in premenopausal women aged ≥35 years

*BP: Blood pressure; COC: Combined oral contraceptive; CV: Cardiovascular; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; POP: Progestin-only pill.
Adapted with permission from [34].*

POP~ DIABETE

- Relativamente agli effetti della contraccezione ormonale sul metabolismo glicidico una Cochrane Review (Lopez et Al 2012) ha evidenziato che, in soggetti non diabetici, la contraccezione ormonale ha, nell'insieme, uno scarso impatto sul metabolismo dei carboidrati
- Formulazioni contenenti molecole progestiniche che non interagiscono con il recettore androgenico o molecole antiandrogeniche hanno un impatto metabolico potenzialmente minore
- Le attuali raccomandazioni controindicano l'utilizzo dei COC in donne affette da diabete da più di 20 anni o in presenza di complicanze vascolari, nefrologiche, neurologiche o oculistiche. Queste donne non hanno invece controindicazioni all'uso della contraccezione ormonale a base di solo progestinico (POP, IUS-LNG, impianti sottocutanei), ad eccezione del MAP.
- Studio randomizzato doppio cieco (Desogestrel 75 mg vs LNG 30 mg) complessivamente i risultati indicano che entrambe le pillole non hanno alcun effetto clinicamente rilevante su questo metabolismo (Kivelä et Al 2001)

POP~ OBESITA'

- Diversi studi hanno valutato la farmacocinetica degli estro-progestinici nelle donne obese, confrontandola con quella di donne normopeso: donne con BMI >30 presentano una aumentata emivita del farmaco e ridotta clearance.
- Una recente Cochrane Review ha studiato il rapporto tra BMI e diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati, negando una chiara associazione; tuttavia per BMI ≥ 35 non è possibile escludere una riduzione dell'efficacia contraccettiva.
- L'obesità di per sé costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza delle malattie cardiovascolari, pertanto l'uso di contraccezione ormonale in queste donne deve essere attentamente valutato. Diversi studi hanno concluso che la contraccezione ormonale combinata aumenterebbe il rischio di tromboembolismo venoso di 2-3 volte e di eventi ischemici arteriosi di 1.5-4.5 volte.
- I dati sull'uso di CO in donne sottoposte a chirurgia bariatrica sono esigui, tuttavia la maggiore preoccupazione risiede nel rischio di malassorbimento
- IUD-LNG sembra essere il metodo di scelta
- Rischio di incremento ponderale con l'utilizzo della contraccezione ormonale è stato chiarito da una recente Cochrane Review, che non ha riscontrato alcuna associazione tra terapia estro-progestinica o solo progestinica e aumento del peso corporeo, pertanto questo non sarebbe un fattore limitante l'utilizzo sia nella popolazione di donne sovrappeso/obese, che in quella normopeso.

POP~OBESITA'

Contraception 128 (2023) 110136



Contents lists available at ScienceDirect

Contraception

journal homepage: www.elsevier.com/locate/contraception



Original Research Article

The efficacy, safety, and tolerability of an estrogen-free oral contraceptive drospirenone 4 mg (24/4-day regimen) in obese users^{☆,☆☆}



Mitchell D. Creinin^a, Alicyoy Angulo^b, Enrico Colli^{b,*}, David F. Archer^c

^a Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Davis, Sacramento, CA, United States

^b Exeltis, Madrid, Spain

^c Clinical Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, United States

- Studio che confronta l'efficacia e la farmacocinetica di Drospirenone 4 mg (24-4) in soggetti obesi (BMI ≥ 30 kg/m²) e non obesi
- Nonostante la differente esposizione sulla base del BMI, Drospirenone ha dimostrato la stessa efficacia contraccettiva in soggetti obesi e non obesi.
- La concentrazione ematica inferiore potrebbe però influire sulle irregolarità mestruali



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

POP~ RITENZIONE IDRICA E AUMENTO DI PESO



Cochrane Database of Systematic Reviews

Progestin-only contraceptives: effects on weight (Review)

Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM

- Cochrane Review: l'aumento di peso medio a 6 o 12 mesi è inferiore a 2 kg (4,4 lb) per la maggior parte degli studi. I gruppi che utilizzava altri metodi contraccettivi hanno circa lo stesso aumento di peso. Un buon counseling riguardo l'aumento di peso tipico può aiutare le donne a continuare a usare i contraccettivi. In generale, l'aumento di peso è dovuto a un aumento della ritenzione idrica, della massa muscolare o del deposito di grasso.
- (Napolitano et Al 2015) ha confrontato i cambiamenti nella composizione corporea a 12 mesi per le donne in perimenopausa che ricevevano Desogestrel 75 µg rispetto a un gruppo di controllo senza trattamento ormonale. I cambiamenti nel peso medio e nell'IMC non differivano significativamente tra il gruppo OC e il gruppo di controllo a 12 mesi (Analisi 2.1; Analisi 2.2). Tuttavia, il gruppo Desogestrel ha avuto un aumento maggiore della massa grassa (%) (MD 3,30, 95% CI 2,08 a 4,52)



POP~ METABOLISMO LIPIDICO



Contraception 64 (2001) 295–299
Original research article

Contraception

The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 µg/day) or levonorgestrel (30 µg/day) on lipid metabolism☆

J. Barkfeldt^a, A. Virkkunen^b, T. Dieben^{c,*}

^aVästerås lasarett, Kvinnokliniken, S-72189 Västerås, Sweden

^bLaboratorio Simpanen, Tulliportinkatu 26 B, 70100 Kuopio, Finland

^cClinical Development Department, NY Organon, Oss, The Netherlands

- Studio randomizzato in doppio cieco che confronta gli effetti sul metabolismo lipidico di POP contenente desogestrel (75 µg/giorno) o levonorgestrel (30 µg/giorno).
- 81 volontarie sane hanno ricevuto Desogestrel 75 µg/giorno o Levonorgestrel 30 µg/giorno per 7 periodi di trattamento di 28 giorni. I seguenti parametri lipidici sono stati misurati durante lo screening e ai periodi di trattamento 3 e 7: colesterolo totale, trigliceridi totali, colesterolo HDL, colesterolo HDL2, colesterolo HDL3, colesterolo LDL, apolipoproteina A-I, apolipoproteina A-II, apolipoproteina B, lipoproteina (a), e le proteine trasportatrici globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e globulina legante il cortisolo.
- In generale, entrambi i farmaci studiati hanno avuto effetti simili e minimi sul metabolismo lipidico.
- Si può concludere che il POP contenente 75 µg di desogestrel ha un effetto trascurabile sul metabolismo lipidico. Nonostante la dose più alta di progestinico, l'effetto di questo nuovo POP è simile a quello di un POP tradizionale contenente 30 µg di levonorgestrel.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

POP: K MAMMELLA

- Raccomandazioni WHO: la contraccezione ormonale è controindicata (categoria 4 in tutti i MEC) nelle donne con tumore mammario in atto, ed è in categoria 3 in tutti i MEC per le donne con pregresso tumore mammario
- Nella famiglia del tumore mammario rientrano diversi immunoistotipi, che sembrerebbero diversamente influenzati dalla stimolazione ormonale: COC sembrerebbero interessare la cancerogenesi del tumore mammario negativo per l'espressione del recettore estrogenico e progestinico (ER- e PR-), mentre i contraccettivi con solo progestinico potrebbero influenzare quella dei tumori positivi per l'espressione del recettore estrogenico (ER+)
- Negli anni dopo l'uso il rischio di cancro della mammella legato alla contraccezione ormonale sembrerebbe ridursi in base agli anni di sospensione: il rischio appare sovrapponibile alla popolazione di base dopo 5 anni per usi brevi di contraccezione ormonale e dopo 10 anni per usi più prolungati.
- La WHO nel 2015 non ha ritenuto controindicato l'uso della contraccezione ormonale in donne con rischio aumentato per familiarità di I o II grado

POP: K MAMMELLA

- Studio caso-controllo in 10.000 donne UK <50 anni: COC e progestin-only contraceptives determinano lo stesso aumento del rischio di sviluppare K mammella



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

RESEARCH ARTICLE

Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis

Danielle Fitzpatrick^{1,2}, Kirstin Pirie^{1*}, Gillian Reeves¹, Jane Green¹, Valerie Beral^{1†}

¹ Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ² Adelaide Medical School, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Adelaide, South Australia, Australia

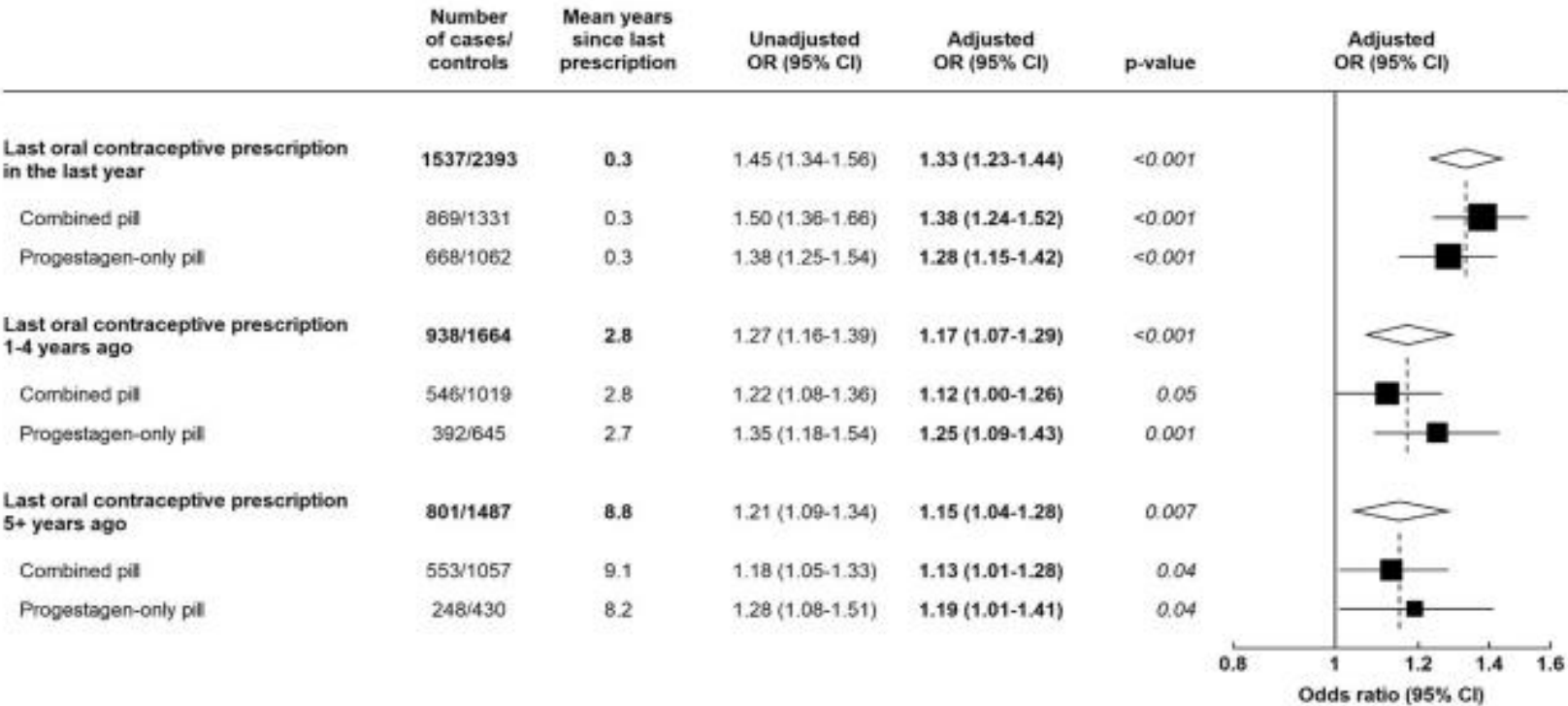


Fig 2. ORs and 95% CIs for breast cancer in women aged <50 years whose last hormonal contraceptive prescription was an oral contraceptive versus women with no prescriptions for hormonal contraceptives, by time since last prescription and oral contraceptive type. Data from the CPRD. Adjusted ORs are adjusted for time since last birth, number of recorded births, BMI, and alcohol intake. P values are based on the relevant Wald tests. BMI, body mass index; CI, confidence interval; CPRD, Clinical Practice Research Datalink; OR, odds ratio.

POP~ DENSITA' MINERALE OSSEA



Contraception

Contraception 73 (2006) 470–487

Review article

Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review

Kathryn M. Curtis*, Summer L. Martins

Division of Reproductive Health, WHO Collaborating Center in Reproductive Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30341, USA
Received 14 December 2005; revised 28 December 2005; accepted 28 December 2005

- Il trattamento con Desogestrel 75 mg provoca riduzione dei livelli serici di estradiolo sino a valori corrispondenti ad una fase follicolare iniziale
- Pochi studi sono stati condotti per valutare se questa riduzione possieda alcun effetto di rilevanza clinica sulla densità minerale ossea
- È stato nel 2006 pubblicato uno studio che mostra una BMD inferiore in coloro che assumono Depot Medrossiprogesterone (1 DS del BMD) medio. La BMD sembra aumentare dopo l'interruzione del metodo contraccettivo, anche se non è noto se gli adolescenti riescano a raggiungere il picco di massa ossea dopo l'interruzione di DMPA o se le donne possano tornare al loro valore di base. Non è inoltre nota la relazione tra la riduzione della BMD negli anni riproduttivi e il rischio di frattura. Le altre formulazioni di progestogen-only contraceptives non sembrano invece avere effetti sulla BMD



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco

POP~ DISTURBI DELL'UMORE

- L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali
- (Svendal et al 2012) studio Cross-Sectional: chi assume progestin only contraceptives ha un rischio 3 volte più alto rispetto alla popolazione generale di sviluppare disturbi dell'umore vs chi assume COC che sembra avere un rischio inferiore
- (Lundin et al 2022): studio su quasi 740.000 donne
 - L'uso di COC non è stato associato ad un rischio di depressione, indipendentemente dall'età e indipendentemente dal gruppo di riferimento utilizzato nelle analisi.
 - L'uso di POP non ha comportato un aumento complessivo del rischio di depressione, ma è stato associato ad un lieve aumento del rischio tra gli adolescenti.
- (Wirehn et al., 2010): le donne che assumono POP sono per il 67% più propense ad utilizzare antidepressivi, mentre nelle donne che assumono COC non si è osservata alcuna associazione significativa con l'uso di antidepressivi

POP~ IRREGOLARITA' SANGUINAMENTO

- L'effetto indesiderato più comunemente riportato negli studi clinici delle POP è il sanguinamento irregolare
- Grande variabilità interindividuale
- La presenza di SANGUINAMENTI UTERINI ERRATICI (spotting, flussi mestruali prolungati) è stata riportata in circa il 25-50% delle utilizzatrici dei POPs classici e rappresenta la principale causa di interruzione della terapia.
- Nel 20-30% delle donne il sanguinamento può diventare più frequente, mentre in un altro 20% può risultare meno frequente o del tutto assente (amenorrea nel 5-10% delle pazienti). Anche la durata del sanguinamento vaginale può essere più lunga. Dopo un paio di mesi di trattamento, i sanguinamenti tendono ad essere meno frequenti.
- Nonostante questa enorme variabilità inter e intraindividuale non si sono osservati legami tra i livelli di progesterone plasmatici e i pattern di sanguinamento, come neanche tra il BMI e i pattern di sanguinamento.

"Bleeding Problems and progestogen-only contraception" Porter



POP— IRREGOLARITA' MESTRUALI

Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives (Review)

Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM

- Opzioni farmacologiche per trattare le irregolarità mestruali indotte dalle POP
 - Estrogeni (orale, cerotti)
 - COC
 - Progestinico addizionale
 - Antiprogestinici (mifepristone)
 - SERM (tamoxifene)
 - Vitamina E
 - FANS (ibuprofene, acido mefenamico, aspirina, valdecoxib)
 - Antifibrinolitici (acido tranexamico)
 - Inibitori MMP (doxiciclina)

POP: ALLATTAMENTO



Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit

A unit funded by the FFPRHC and supported by the University of Aberdeen and the Scottish Programme for Clinical Effectiveness in Reproductive Health (SPCERH) to provide guidance on evidence-based practice

FFPRHC Guidance (July 2004) Contraceptive choices for breastfeeding women

Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 2004; 30(3): 181–189

Progestogen-only contraception

12 Women should be advised that the use of progestogen-only methods in the first 6 weeks postpartum does not appear to have an adverse effect on breast milk volume (Grade B).

13 Women should be advised that the use of progestogen-only methods when breastfeeding provides over 99% efficacy (Grade B).

14 Women should be advised that the problematic bleeding associated with progestogen-only methods appears to be more acceptable than that experienced by women who are not breastfeeding (Grade B).

✓ After counselling, breastfeeding women may choose to use a progestogen-only method of contraception before 6 weeks postpartum if other contraceptive methods are unacceptable.

Combined hormonal contraception

9 Women should be advised that use of COC in the first 6 weeks postpartum may have an adverse effect on breast milk volume (Grade B).

10 Breastfeeding women should be advised to avoid COC in the first 6 weeks postpartum (Grade B).

11 Breastfeeding women should be advised that COC can be used without restriction from 6 months postpartum (Grade C).

✓ Breastfeeding women should be advised that COC is not recommended between 6 weeks and 6 months postpartum. However, if breastfeeding is established, COC may be considered if other contraceptive methods are unacceptable.

POP~ ALLATTAMENTO



- Review article: 43 articoli che valutano l'utilizzo dei POP durante l'allattamento
- Assenza di effetti avversi sulla crescita e sviluppo dei bambini fino al sesto anno di età
- Assenza di effetti di esposizione alle immunoglobuline/ ormoni sessuali nei bambini di sesso maschile

POST~PARTUM: PERIODO IDEALE PER INIZIARE LA CONTRACCEZIONE

- La mancanza di un adeguato intervallo tra le gravidanze (intervallo tra i due parti < 2 anni) comporta un aumento del rischio di morbidità materne e fetali
 - Prematurità
 - Basso peso alla nascita
 - SGA (Small for Gestational Age)
 - Morbosità e mortalità materne
- Le pubblicazioni WHO consigliano un intervallo tra le gravidanze > 2-3 aa per ridurre la mortalità infantile e anche a sostegno della salute materna. Recenti Studi USAID (United States Agency for International Development) addirittura sostengono sia vantaggioso un intervallo più lungo (3-5 anni)
- Distanziare le gravidanze > 2 aa può ridurre del >30% la mortalità materna e >10% mortalità infantile (Cleland et Al 2006)
- Il rischio di mortalità infantile è più alto più è breve l'intervallo tra le due gravidanze (<12 mesi)
- Se tutte le coppie aspettassero 24 mesi per concepire di nuovo sotto i 5 aa la mortalità si ridurrebbe del 13%, se tutte le coppie aspettassero 36 mesi per concepire la riduzione sarebbe del 25% (Rustein 2008)

POST~PARTUM: FAMILY PLANNING (WHO)



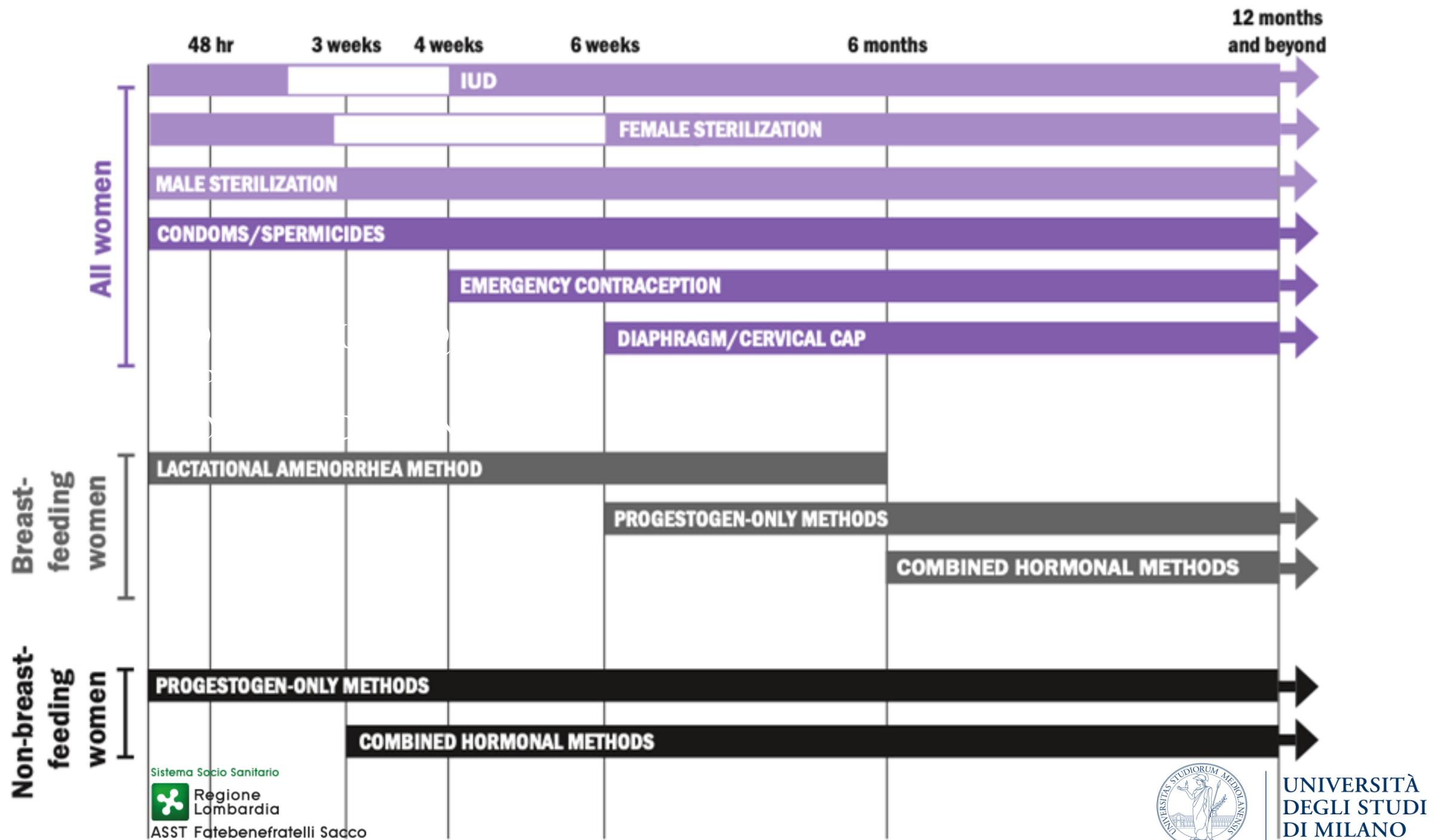
- Family Planning: definito come prevenzione di gravidanze indesiderate e evitare brevi intervalli tra le gravidanze (entro 12 mesi dal parto precedente)
- Questo documento ha lo scopo di aiutare la donna nella scelta di quale metodo contraccettivo usare, iniziare quel metodo e continuarlo per 2 anni o più a seconda del desiderio riproduttivo della coppia.
- I dati della letteratura e dell'esperienza dicono che la maggior parte delle donne inizia i rapporti sessuali già entro 6 settimane dal parto (allattamento al seno e contraccezione)
- Survey in 27 Paesi: 95% delle donne nei primi 12 mesi post partum sono intenzionate a evitare una gravidanza ma il 70% non usa contraccezione perché mancano dei mezzi materiali per procurarli (Ross & Winfrey 2001)
- Nonostante ciò negli USA il 33.1% delle gravidanze sono concepite entro 18 mesi dal parto precedente → l'inizio di una contraccezione efficace potrebbe ridurre il tasso di gravidanze indesiderate e migliorare gli outcomes materno-fetali

CONTRACCZIONE POST PARTUM

Ci sono vari motivi per considerare una immediata contraccezione post partum

- 1) dopo il parto la ripresa della fertilità può essere rapida, con ripresa dell'ovulazione in 45 gg o entro 3 settimane post partum in donne che non allattano («post partum return of Ovarian Activity in non breast feeding women monitored by urinary assays»)
- 2) Donne che non fanno allattamento materno esclusivo al seno la gravidanza può verificarsi anche prima che le mestruazioni riprendano («WHO Family Planning Post Partum»)
- 3) Amenorrea postpartum, in assenza di allattamento al seno, può durare fino a circa 6 settimane. Se la donna allatta, questo periodo può durare anche molti mesi

Per questi motivi ritardare l'inizio della contraccezione aumenta il rischio di gravidanze indesiderate

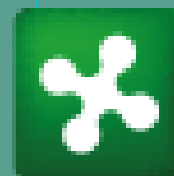


GRAZIE PER L'ATTENZIONE



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Fatebenefratelli Sacco