

OSTETRICA E GINECOLOGIA “NOVITÀ”

Ferrara , 11/3/2011

Anello vaginale ed effetti metabolici

Dott.ssa Astrid Else Farina

ae.farina@ausl.fe.it

Metodi contraccettivi

- Metodi naturali
- Metodi di barriera (condom, diaframma)
- Metodi meccanici: spirale (IUD)
- **Metodi Ormonali:**
 - contraccettazione orale (“pillola”)
 - NON ORALE:
 - contraccettazione transdermica (“cerotto”)
 - **CONTRACCETTAZIONE VAGINALE**
(“ANELLO”)
 - impianto sottocutaneo
 - contraccettazione iniettiva i.m.

Anello Vaginale Contraccettivo Nuvaring®

- Anello flessibile, anallergico, trasparente, di materiale sintetico: EVA (etilene vinilacetato)



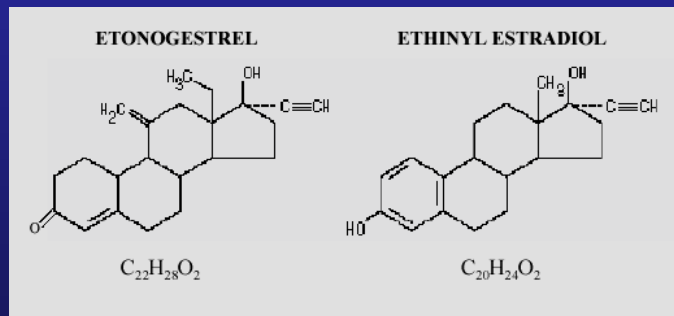
- Diametro 5,4 cm, spessore 4 mm



3 settimane + 1 settimana di pausa

Rilascio costante in circolo di:

- **Etinil-estradiolo** a basse dosi (15 µg)
- **Etonogestrel**, metabolita attivo del desogestrel (120 µg)

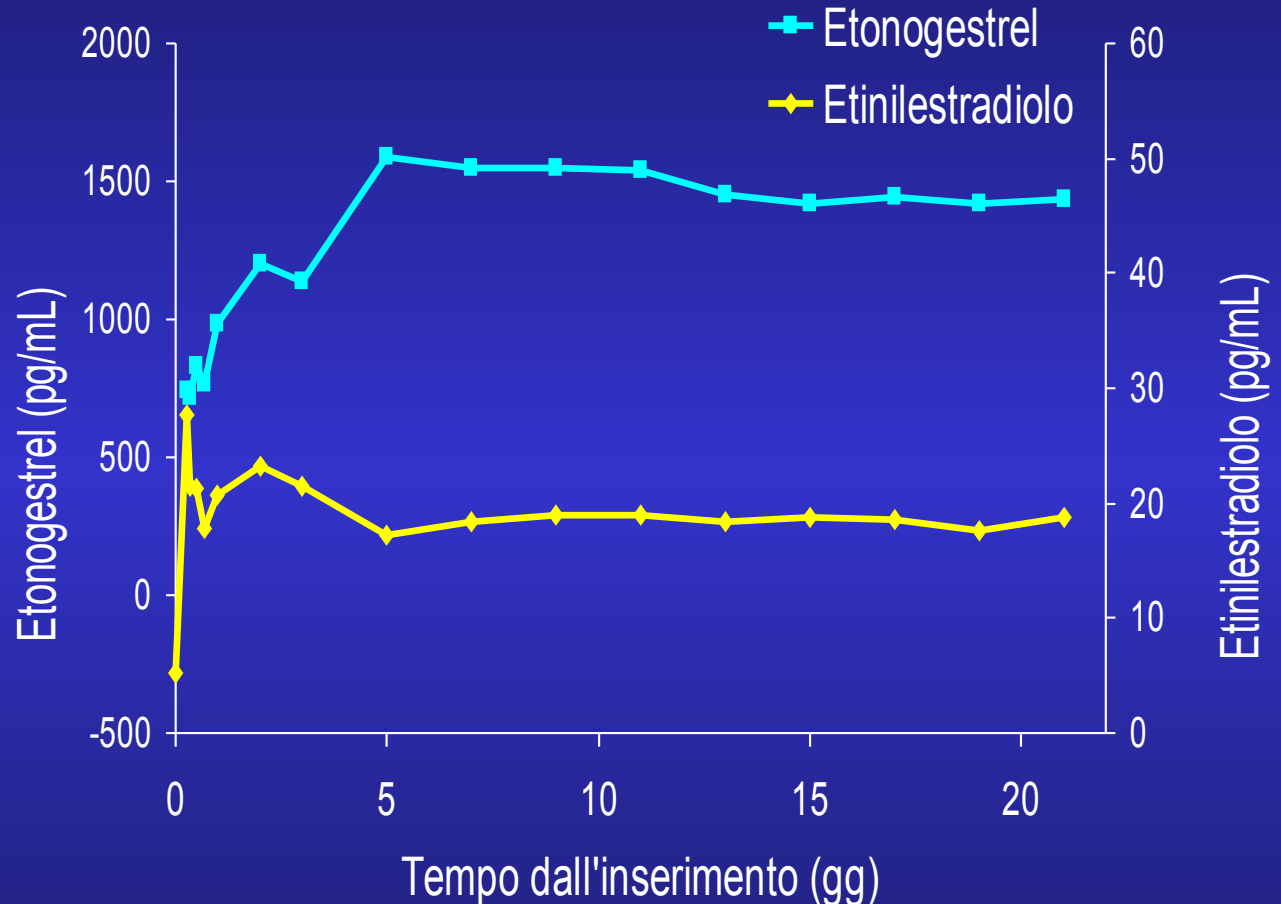


Anello: profilo farmacocinetico

-LIBERAZIONE
COSTANTE
DI ORMONI A
LIVELLO
VAGINALE

- BASSA
ESPOSIZIONE
SISTEMICA

- MINORI
FLUTTUAZIONI
ORMONALI E
MAGGIOR
SICUREZZA
CONTRACCETTI
VA



Indice di Pearl

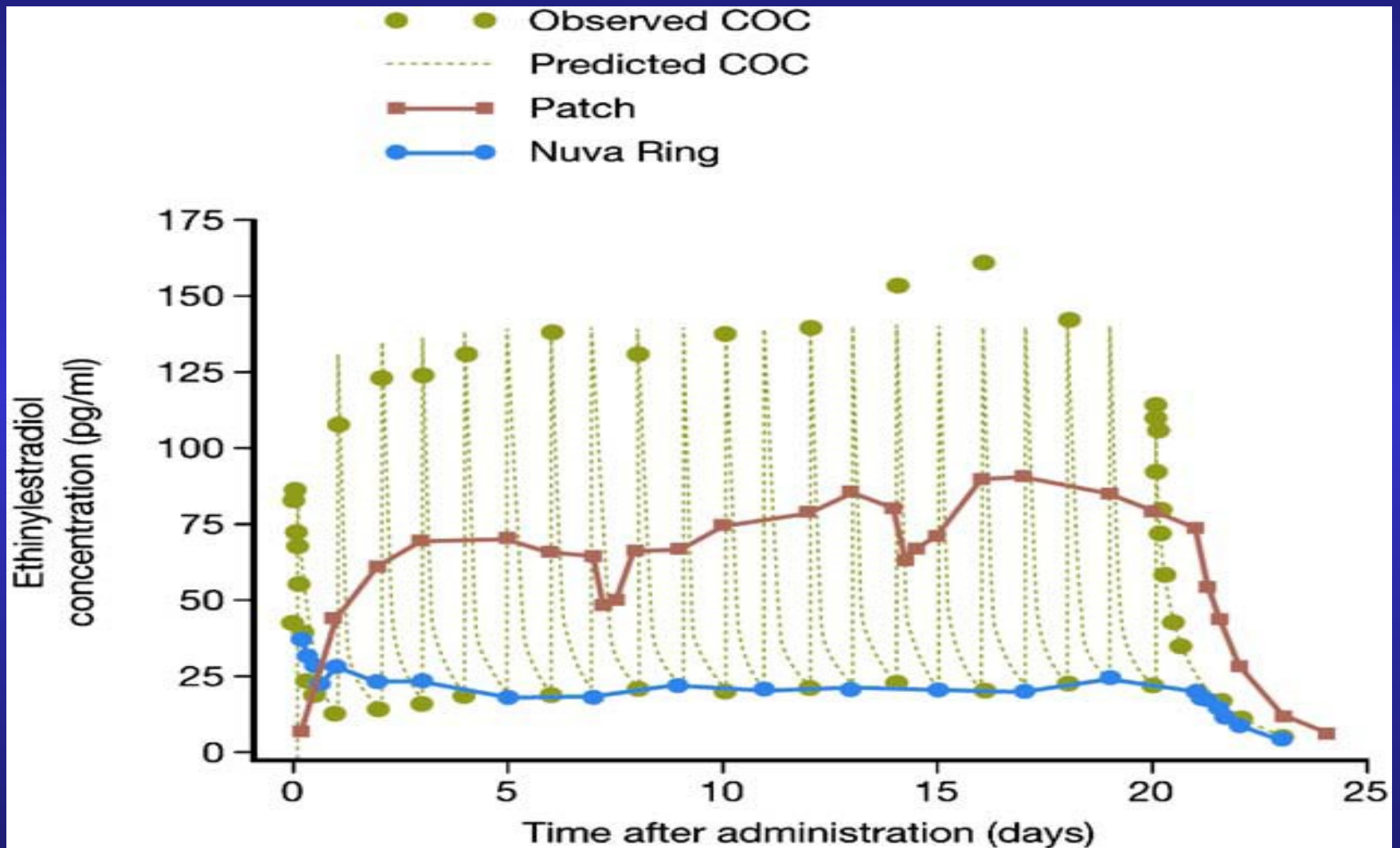
Confronto dell'efficacia contraccettiva tra
i metodi ormonali estro-progestinici

Indice di Pearl: N° di gravidanze per 100 donne in un anno

	Utente (nella pratica)	Solo metodo (in studi controllati)
Anello:	1.18	0.77
Cerotto:	1.24	0.99
COC:	2.18	1.25

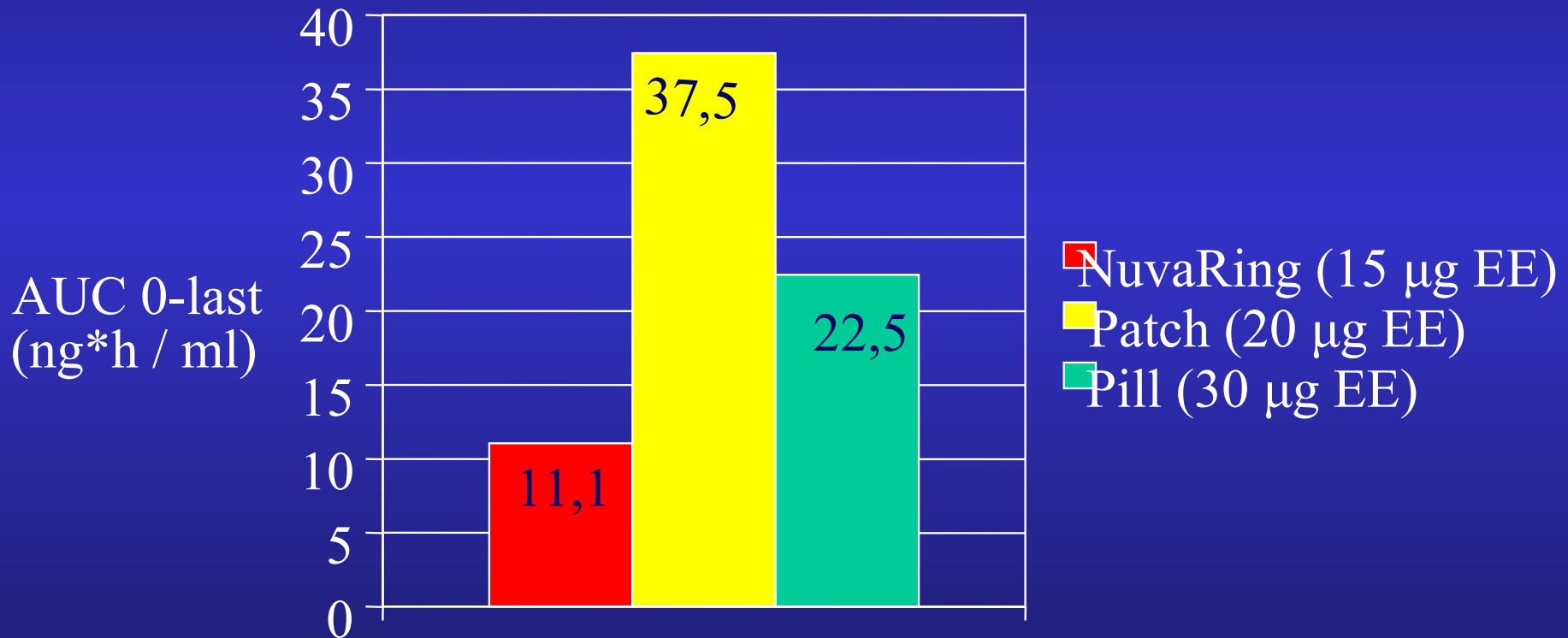
Livelli sierici di EE con i 3 sistemi contraccettivi

Anello, Cerotto, pillola (30 EE\150 desogestrel)



Esposizione Estrogenica: cerotto vs pillola COC e anello vaginale

Area Under the Curve (AUC)



All differences statistically significant ($p < 0.05$)

ESPOSIZIONE ALL'ESTROGENO PIU' BASSA DURANTE L'APPLICAZIONE DELL'ANELLO NUVARING®

3.4 volte inferiore rispetto al cerotto Evra®

2.1 volte inferiore rispetto alla pillola COC (30 µg EE/day)

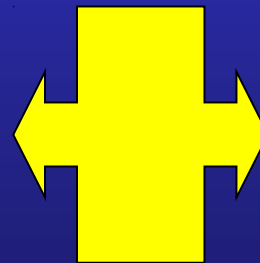
(p <0.05 per ambedue i confronti)

*Esposizione calcolata sui valori AUC (Area Under Curve: area compresa sotto la curva di concentrazione di estrogeno (EE)
vs tempo di esposizione di 21 gg)*

Anello contraccettivo

- Rilascio costante e continuo di EE (15 mcg/die) ed ENG (120 mcg/die)
- Assenza di picchi ormonali giornalieri legati alla somministrazione quotidiana
- 1 solo picco ormonale per ogni ciclo
- Concentrazioni ormonali sieriche costanti per le 3 settimane di utilizzo continuato

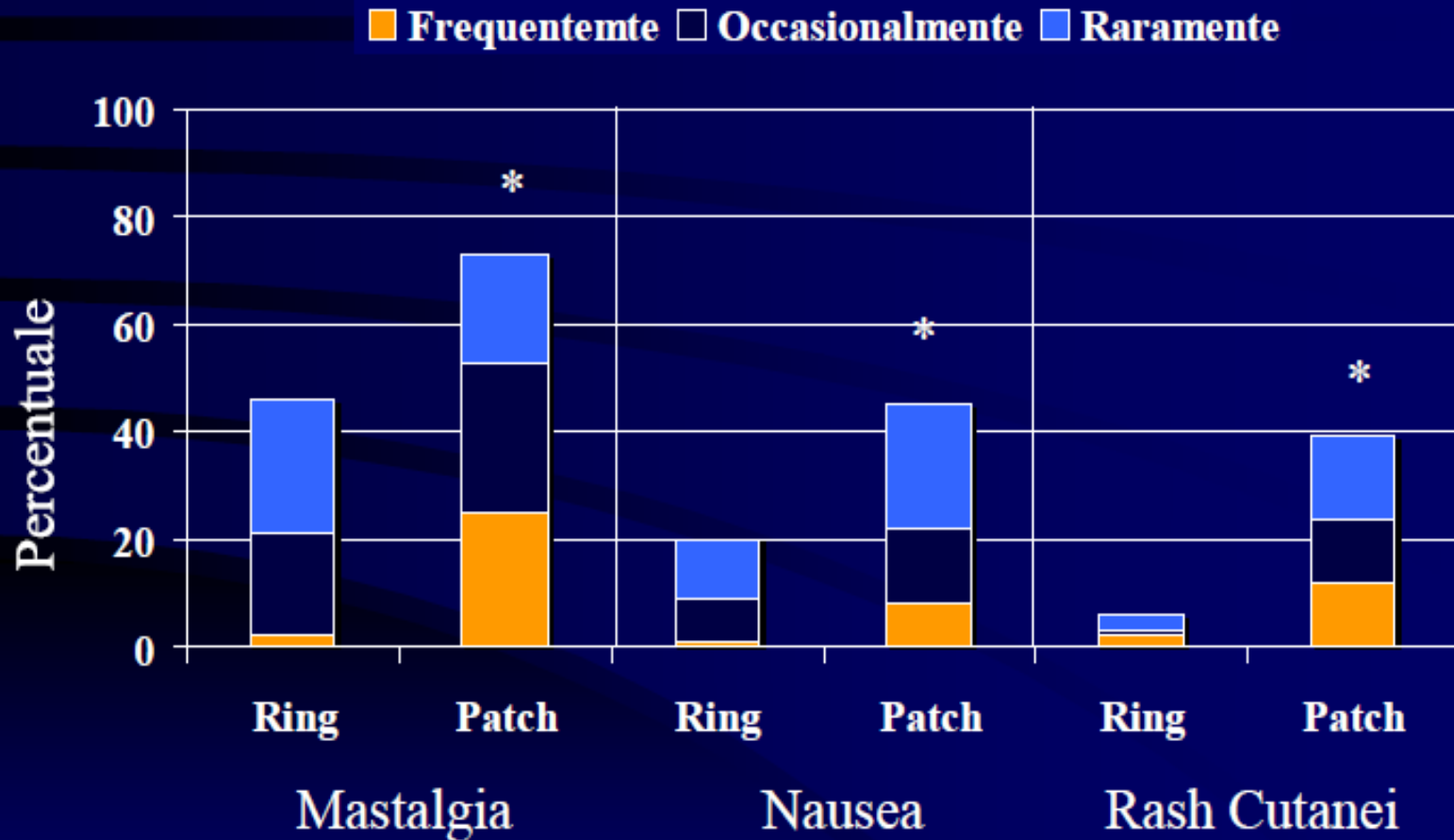
Bassa incidenza di
effetti collaterali



Controllo del
ciclo

Effetti collaterali sistemici (su 4 cicli):

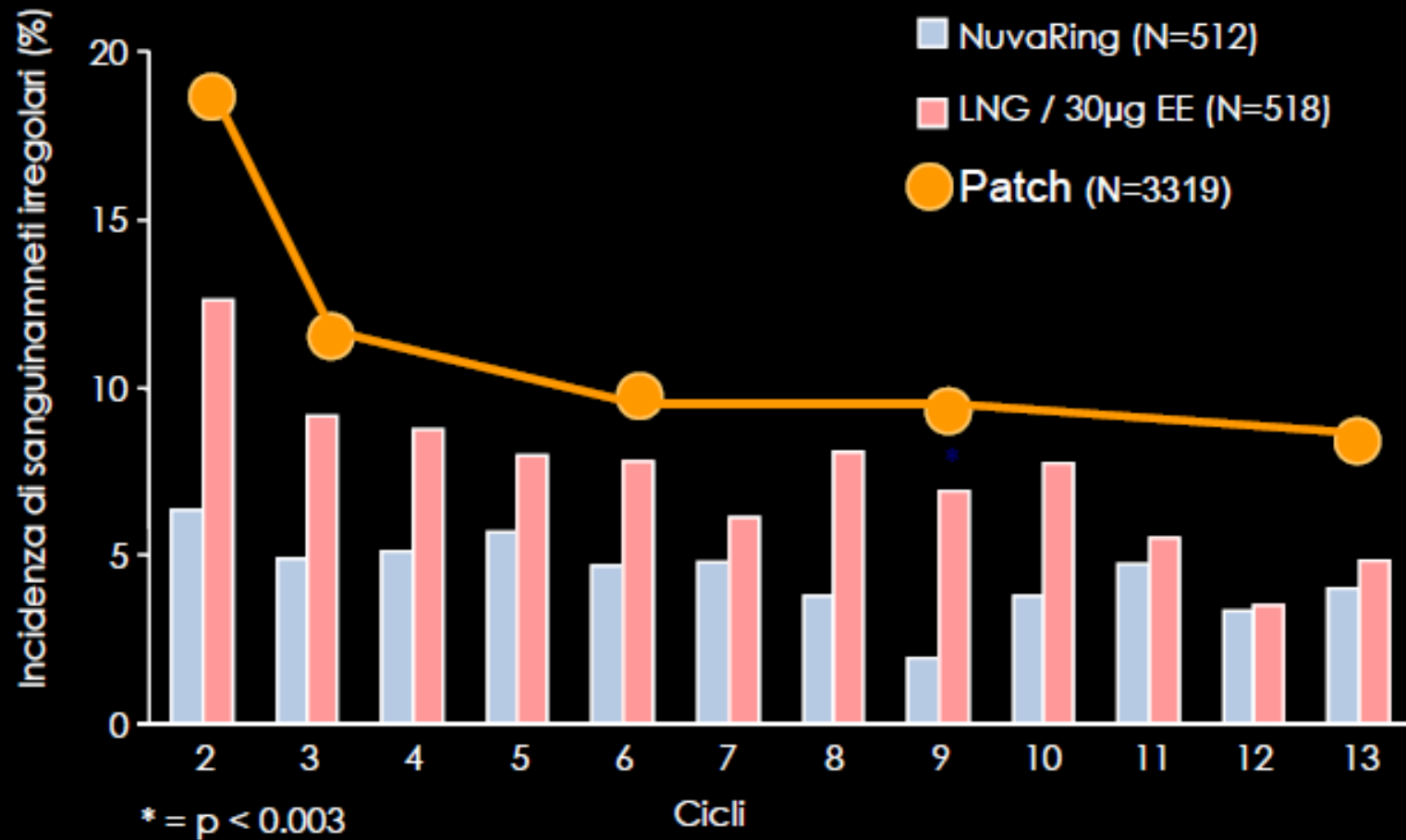
Cerotto >> vs anello



Creinin et al., Obstet Gynecol 2008

Controllo del ciclo : Sanguinamenti irregolari

Anello vs cerotto vs CO



Anello Vaginale Contraccettivo

Vantaggi

- Facilità d' uso: non richiede attenzione quotidiana
- Rilascio ormonale ematico costante e continuo
- Bassissima dose di estrogeno *
- Nessuna interferenza per l'assorbimento intestinale
- Evita **"hepatic first-pass metabolism"** della pillola *

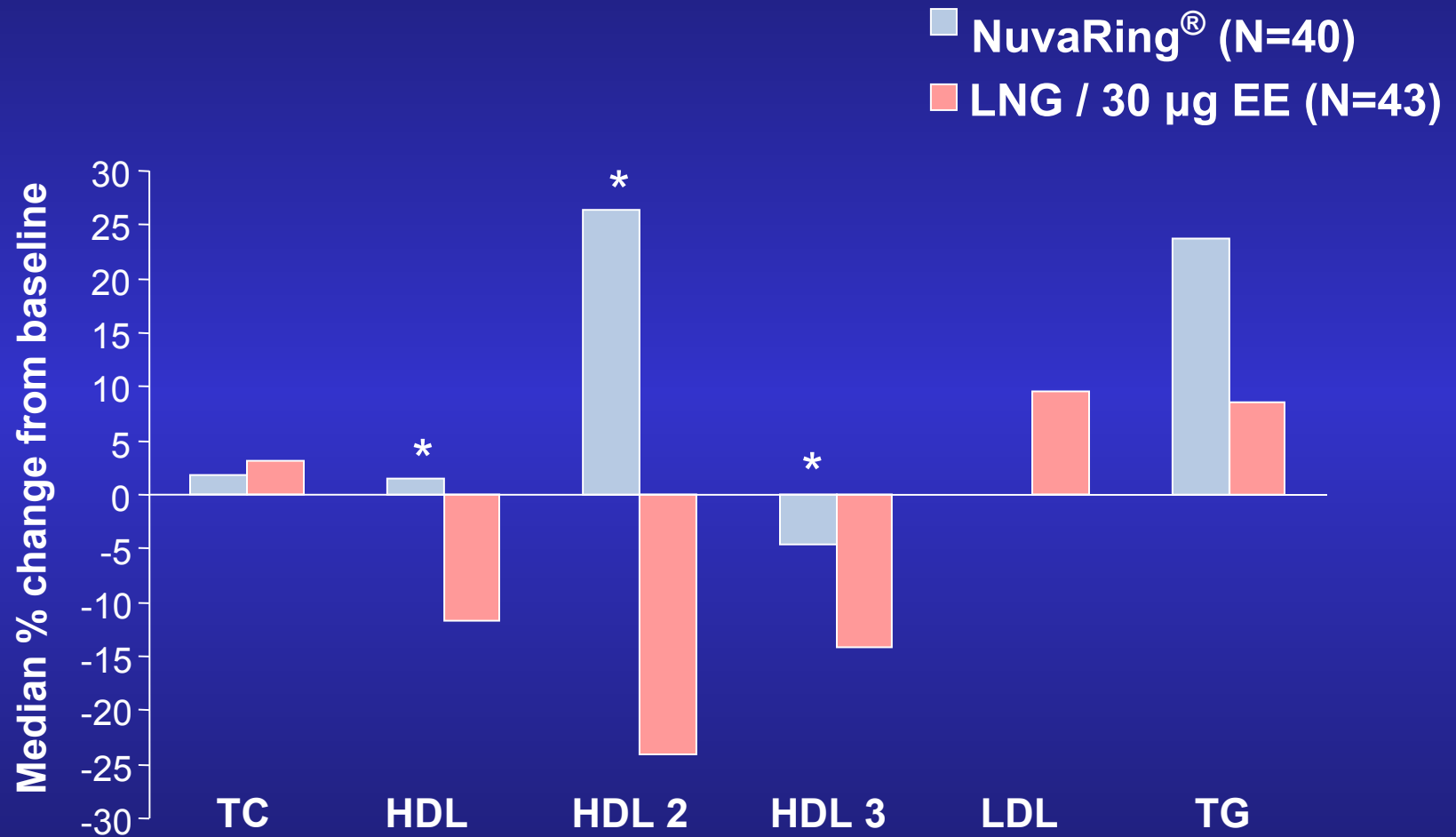
Assenza di effetti metabolici epatici "first-pass"

(evita aumento angiotensina, fattori pro-coagulativi,
interferenza limitata con l'assunzione di farmaci ,atb, ecc.)

- Nessun disturbo genitale significativo
 - Maggiore lubrificazione vaginale
 - Favorisce crescita vaginale delle colonie di *lactobacillus* positive per la produzione di perossido di idrogeno

Nuvaring® e metabolismo lipidico

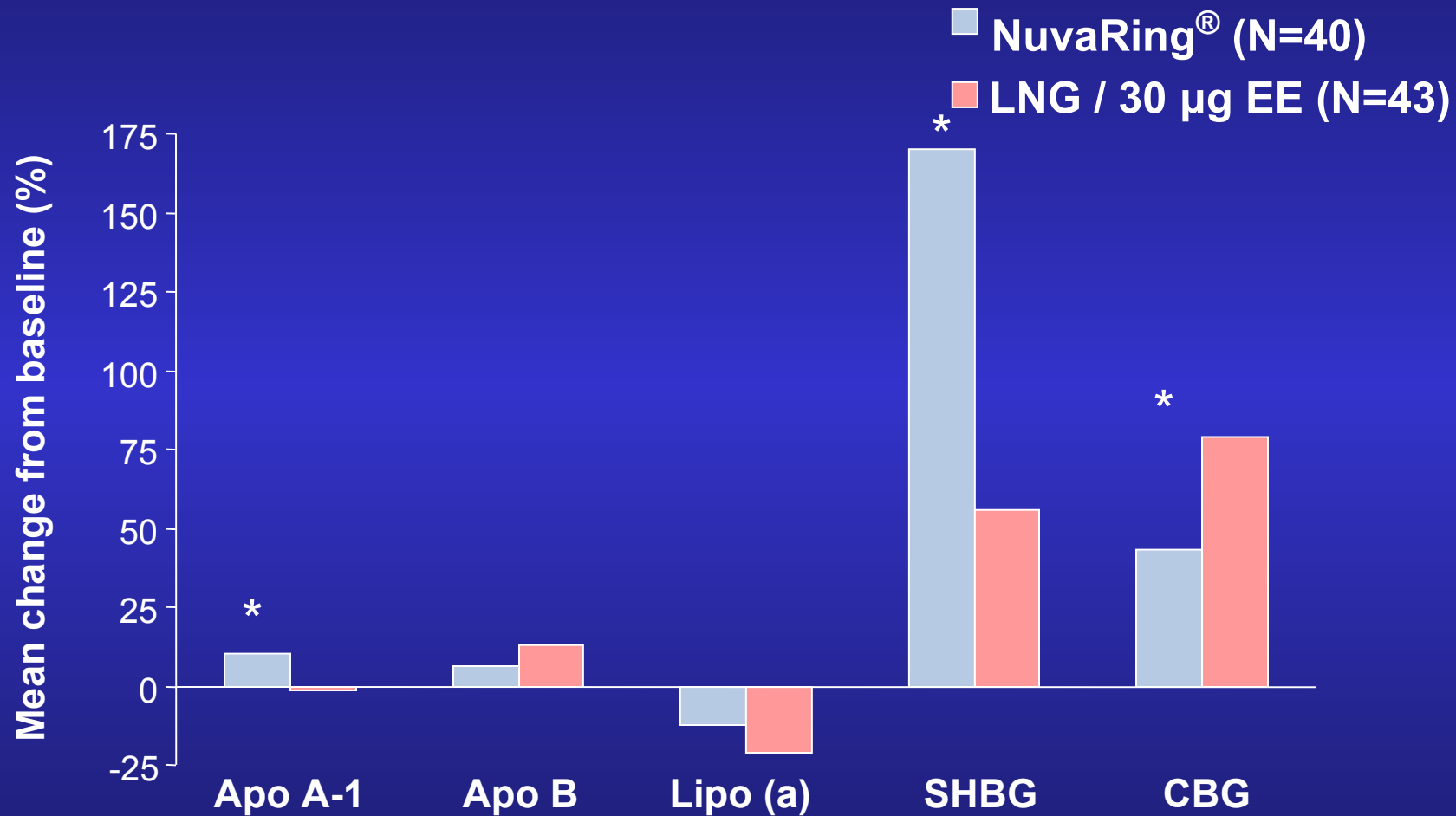
Effetti minimi sul profilo lipidico



* = $p \leq 0.0023$

Nuvaring® e metabolismo lipidico

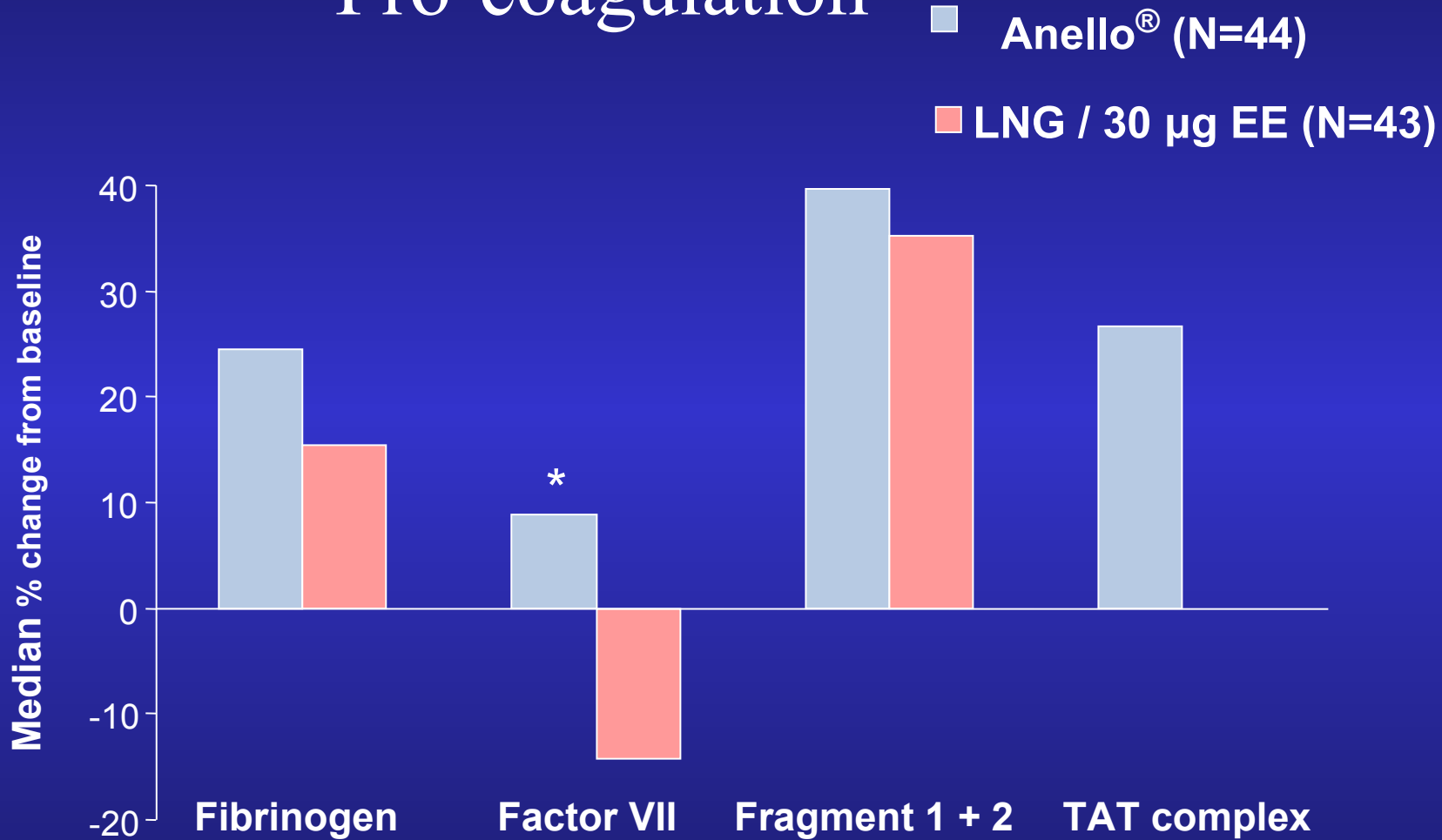
Effetti minimi sul profilo lipidico



* = $p \leq 0.0023$

Nuvaring® ed effetti minimi sull'emostasi

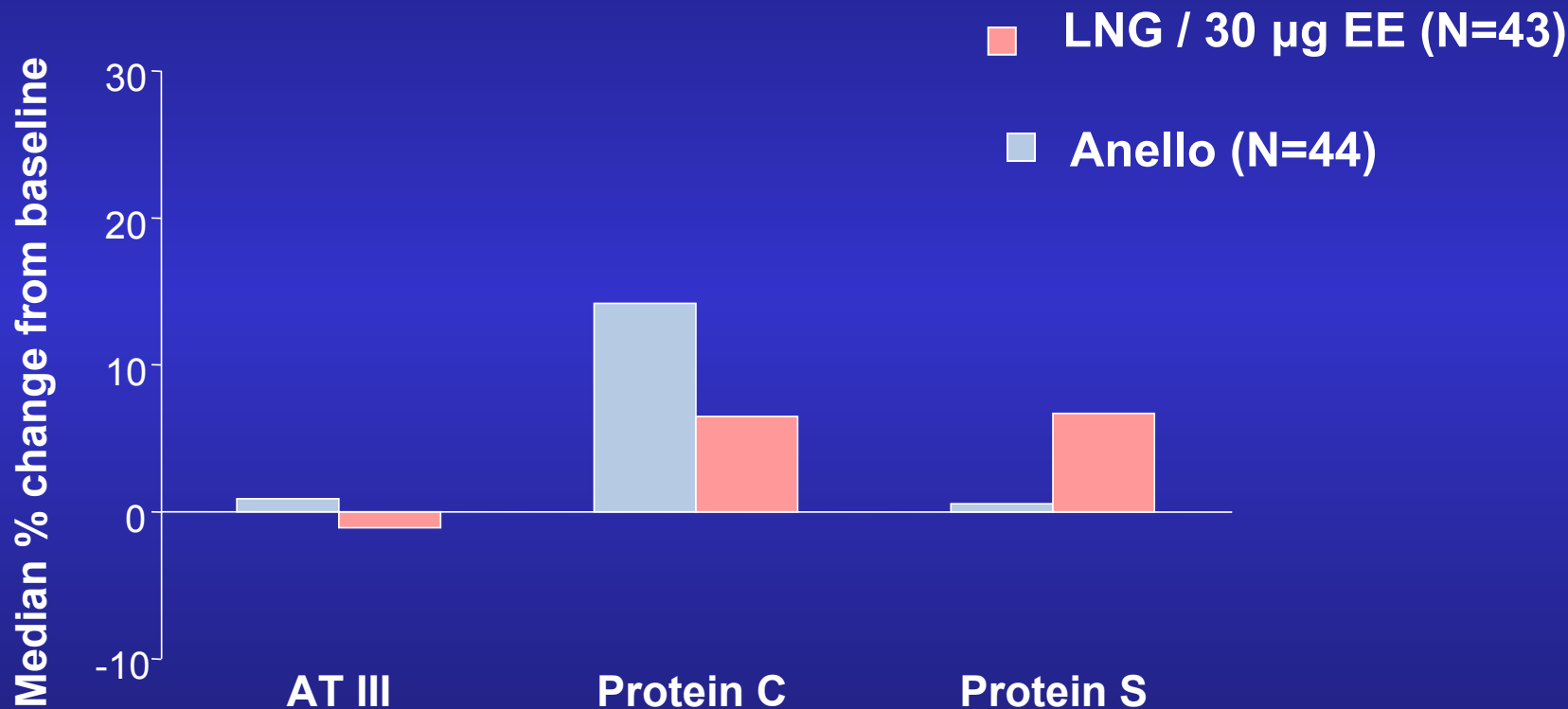
Pro-coagulation



* = $p < 0.0001$

Nuvaring® ed effetti minimi sull'emostasi

anti-coagulation



L'IMPIEGO DELL'ANELLO VAGINALE NON MODIFICA LA PA DIASTOLICA E SISTOLICA

Pressione Arteriosa

Variazione media dai valori basali

	ciclo 3	ciclo 6	ciclo 9	ciclo 13
Diastolica (mmHg)	-0.1	-0.3	0.0	0.5
Sistolica (mmHg)	-0.2	-0.1	-0.2	0.6

Peso Corporeo

(n = 1145)



**Variazioni in linea con quelle osservate in donne
che non assumono contraccettivi ormonali**

Vaginal Ring Offers Contraceptive Option When Metabolic Sequelae Contraindicate OCs

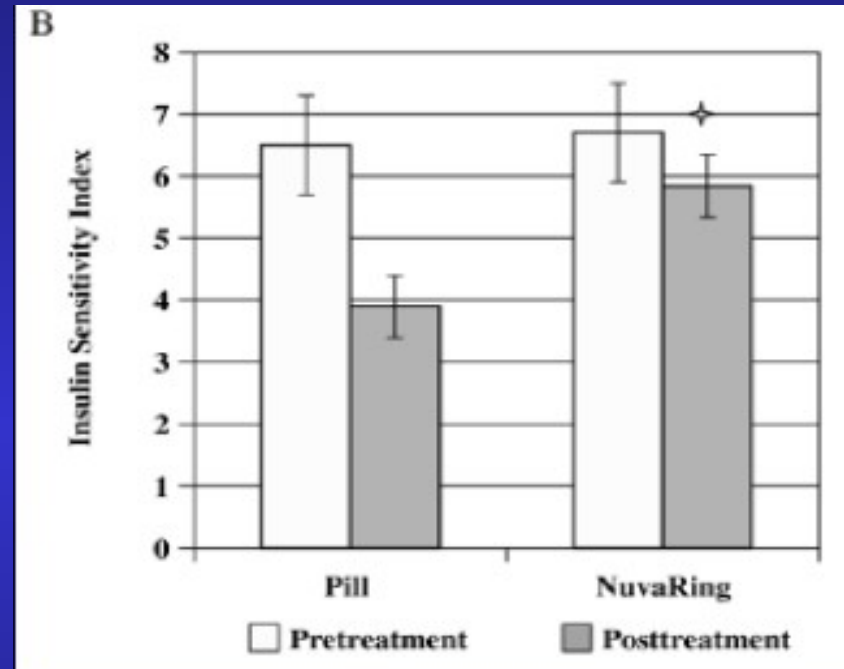
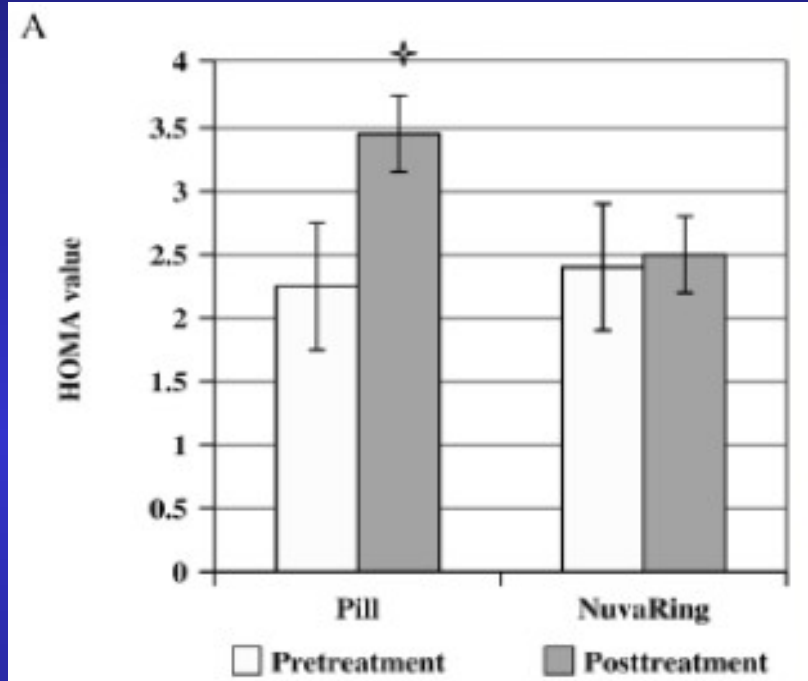
Tutti i contraccettivi attualmente disponibili sul mercato, ad eccezione di quelli con azione antiandrogenica, inducono resistenza all'insulina (*Godsland I.F. et al., J Clin Endocrinol Metab 1992;74:64-70*).

I risultati di recenti studi clinici indicano come l'anello vaginale non abbia modificato la sensibilità all'insulina.

Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive

Karen E. Elkind-Hirsch^{a,*}, Carmen Darensbourg^a, Beverly Ogden^b,
Lauren F. Ogden^c, Philip Hindelang^c

^aWoman's Health Research Institute, Woman's Hospital, Baton Rouge, LA 70815, USA



Insulin sensitivity measurements at baseline and after 5 months of contraceptive treatment in the PILL (20 mcg EE/100 mcg LNG) and RING groups

Nuvaring non modifica la sensibilità all'insulina

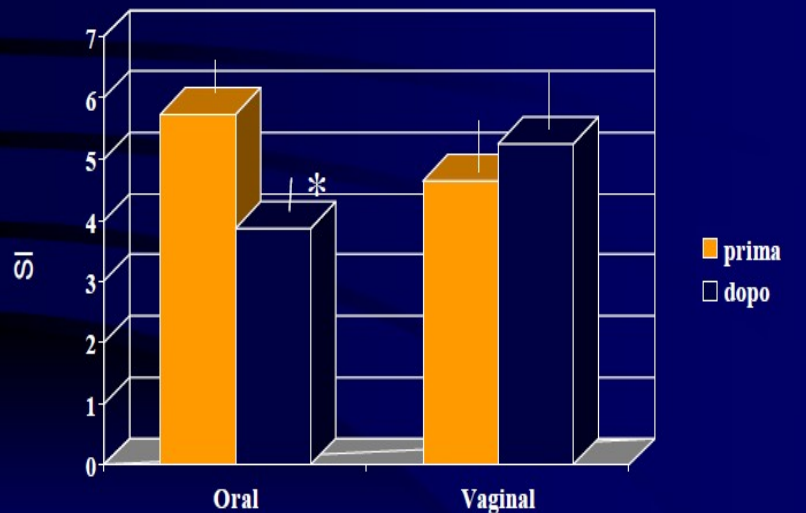
Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study[☆]

Angelo Cagnacci*, Serena Ferrari, Alessandra Tirelli, Renata Zanin, Annibale Volpe

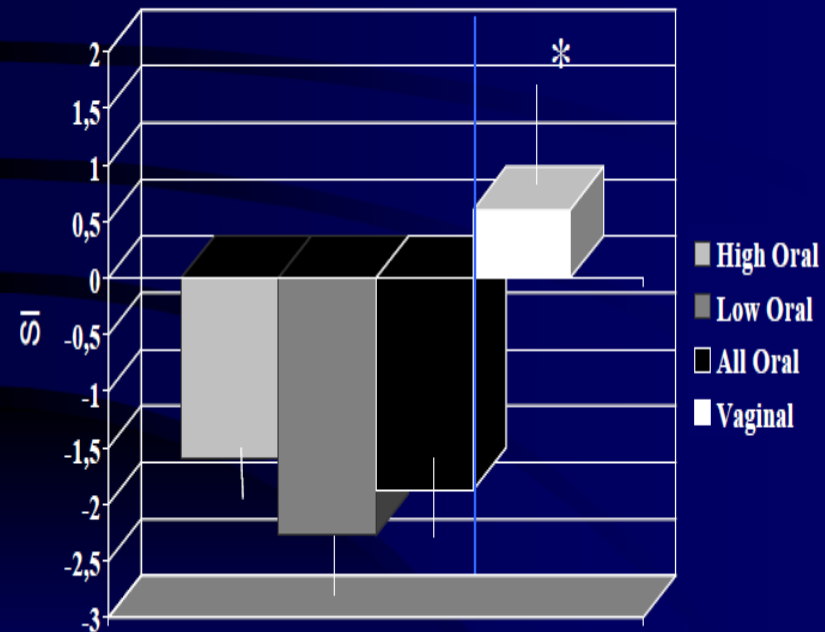
Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Gynecology and Obstetrics Unit, University of Modena, Policlinico of Modena, 41100 Modena, Italy

Received 17 September 2008; revised 22 January 2009; accepted 26 January 2009

Sensibilità all'insulina



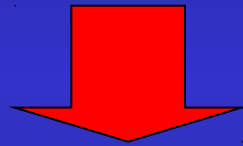
Cagnacci et al., Contraception 2009



L'anello non altera la sensibilità all'insulina vs CO (EE high e EE low)

**Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk
in young patients treated with drospirenone-
ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring.
A prospective, randomized, pilot study** (Fertil Steril® 2009)

*Cesare Battaglia, M.D., Ph.D.,^a Fulvia Mancini, M.D., Ph.D.,^b Raffaella Fabbri, B.D.,^a Nicola Persico, M.D.,^a
Paolo Busacchi, M.D.,^a Fabio Facchinetti, M.D.,^c and Stefano Venturoli, M.D.^a*

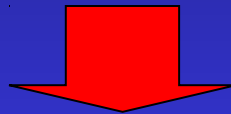


Contracezione per via vaginale da preferirsi alla via orale (0,03mgEE/drospirenone) nelle pazienti iperinsulinemiche con PCOS con un miglioramento della curva glicemica e insulinemica

**Effect on carbohydrate metabolism and analysis of acceptability
(menstrual cycle control) of extended regimens of the vaginally inserted hormone-releasing system 'NuvaRing' as compared with the standard 21/7 regimen in reproductive-age women with type 1 diabetes mellitus**

Gynecological Endocrinology, 2010; Early Online, 1–6

ELENA E. GRODNITSKAYA¹, OLGA R. GRIGORYAN², ELENA V. KLINYSHKOVA³,
ELENA N. ANDREEVA², GALINA A. MELNICHENKO², & IVAN I. DEDOV²



- No modificazioni su Hb glicata
- NO modificazioni nel fabbisogno giornaliero di insulina
- NO progressione microangiopatia (*non progressione della retinopatia, no alterazioni nell'albuminuria*)
- buona accettabilità- tollerabilità
- Buon controllo del ciclo

Conclusioni metabolismo glucidico e anello vaginale

- non altera la tolleranza glucidica, la glicemia di base e soprattutto la resistenza all'insulina, che è invece ridotta dalla maggior parte dei contraccettivi orali contenenti progestinici di 2[^] e 3[^] generazione
- **L'incapacità di deteriorare la sensibilità all'insulina è importante per non spostare l'equilibrio della donna verso la sindrome metabolica**, che rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare
- **Adatto per la contraccezione a lungo termine**

Anello vaginale e metabolismo osseo

- Studio prospettico controllato randomizzato su 40 giovani *donne fertili* (M. Massaro et al./*contraception* 81 2010 209-214) che valuta gli effetti del cerotto (gruppo A, n=20) e dell'anello (Gruppo B, n=20) rispetto gruppo controllo (C, n=20) sul metabolismo osseo e il BMD (bone mineral density) dopo 3,6,9 e 12 mesi di trattamento

Parametri valutati:

- 1) indici di riassorbimento osseo: escrezione urinaria di piridinolina (PYD) e deossipiridinolina (D-PYD)
- 2) marker di osteoformazione: con. sierica di osteocalcina (BGP)
- 3) Densitometria DEXA colonna vertebrale

Table 2

BMD values in the three groups at baseline and after 12 months

Spinal BMD (g/cm ²)	Group A (n=20)	Group B (n=20)	Group C (n=20)
Baseline	1.040±0.12	1.042±0.15	1.041±0.08
After 12 months	1.041±0.09	1.041±0.18	1.042±0.02

In Group A, patients were treated with a patch delivering a daily dose of 20 mcg of EE and 150 mcg of NGMN. In Group B, patients were treated with a vaginal ring releasing a daily dose of 15 mcg of EE and 120 mcg of ENG. Group C is composed of the control subjects. Values are expressed as mean±SD.

DENSITA' OSSEA MANTENUTA: DOPO 12 MESI DI TRATTAMENTO

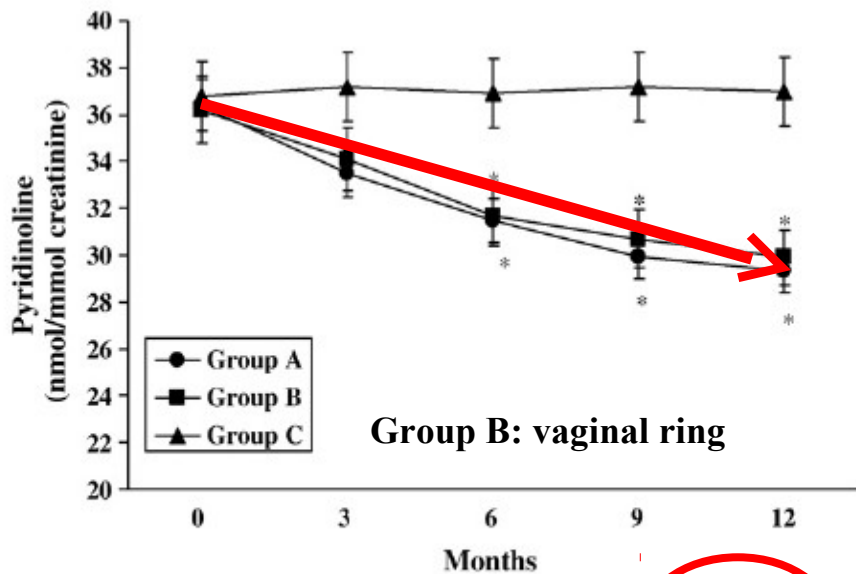


Fig. 2. Mean±SD PYD urinary levels during the study. *p<.05 versus controls and versus baseline.

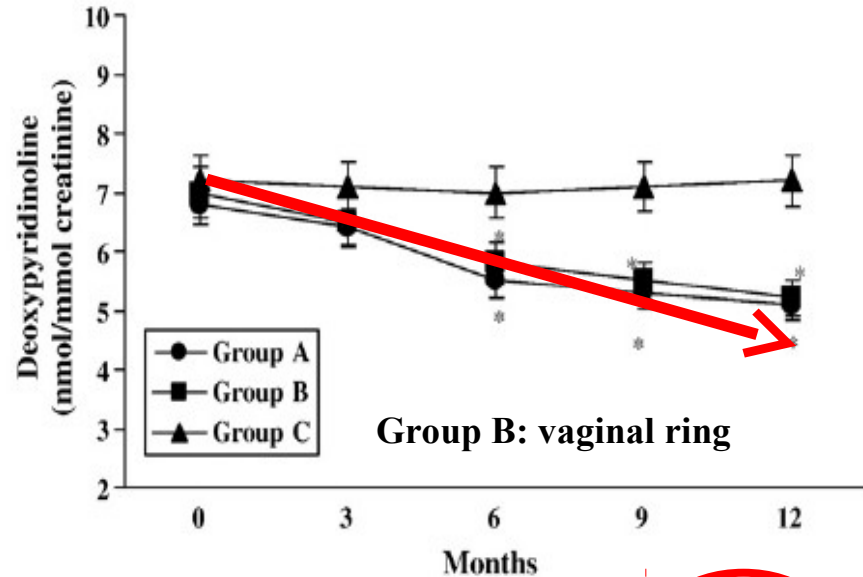
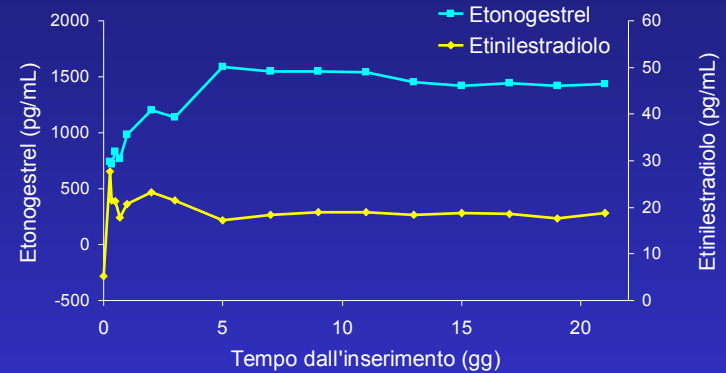
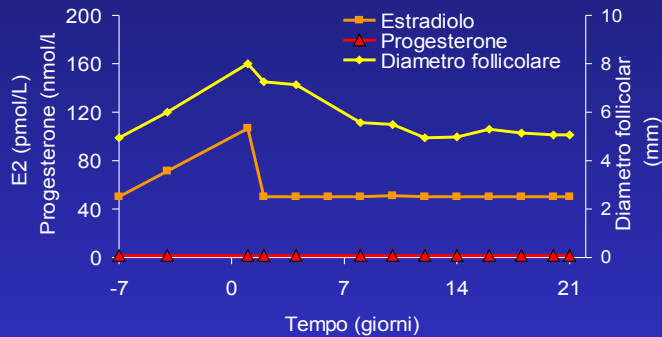


Fig. 3. Mean±SD D-PYD urinary levels during the study. *p<.05 versus controls and versus baseline.

EFFETTO POSITIVO SUL METABOLISMO

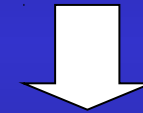
OSSEO: riduzione significativa dei markers di riassorbimento osseo (PYD e di D-PYD) a partire dal 3[^] mese di trattamento rispetto ai valori basali del gruppo di controllo

Conclusioni: Anello Vaginale



Efficace come la pillola

- * Sicuro, ben tollerato
- * Rapida reversibilità
- * Efficace anche in caso di vomito o diarrea



Livelli ormonali sierici bassi e costanti

- * Ridotti effetti collaterali
- * Effetto neutrale sul peso corporeo
- * **MINIMO IMPATTO METABOLICO**
- * Eccellente controllo del ciclo

GRAZIE