



**IMPIEGO NON  
CONTRACCETTIVO DELLA  
PILLOLA CON SOLO  
PROGESTINICO**

**Emilio Giugliano**

# Nel corso degli anni.....

- Noretisterone 350 mcg/die
  - Norgestrel 75 mcg/die
- Etinodiolo acetato 500 mcg/die
  - Levonorgestrel 30 mcg/die

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	/
<u>Norethisterone acetate</u>	<u>0.5</u>	30–60	/
Lynestrenol	2.0	70.0	/
<u>Ethinodiol</u>	<u>2.0</u>	15.0	/
Levonorgestrel	0.05	6.0	0.15
<u>Desogestrel</u>	<u>0.06</u>	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

# Desogestrel

- Biodisponibilità dell'84%
- Metabolizzazione a livello epatico in 3-keto-desogestrel
  - E' legato per il 96% alle proteine sieriche
    - Alto indice di selettività

# *Meccanismo d'azione*

- Inibizione dell'ovulazione
- Ispessimento del muco cervicale

*Rice CF. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. Hum Reprod 1999*

*Rice CF. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. Hum Reprod 1996*

# Efficacia contraccettiva

Indice di Pearl sovrapponibile a quello  
delle comuni COC

Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. 1998. *A double blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen only pills containing desogestrel 75µg/day or levonorgestrel 30µg/day.* Eur J Contracept Reprod Health Care

# Ampia finestra di assunzione

Korver T. *Maintenance of ovulation inhibition with the 75- $\mu$ g desogestrel-only contraceptive pill after scheduled 12-h delays in tablet intake.* Contraception 2005

# Assetto lipidico

Effetto androgenico limitato

Riduzione dei livelli di trigliceridi, HDL e lipoproteina-A

*Barkfeldt J. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75µg/day) or levonorgestrel (30µg/day) on lipid metabolism. Contraception 2001*

# Tolleranza glicidica

Omeostasi glicidica conservata senza variazioni significative

Kivela A, Ruuskanen M, Agren U, Dieben T. 2001. *The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75µg/day) or levonorgestrel (30µg/day) on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function.* Eur J Contracept Reprod Health Care.

# Sistema emostatico

Riduzione di alcuni fattori procoagulanti (fattore VII e fibrinogeno)

Aumento della proteina S

Riduzione del D-dimero e dei frammenti della protrombina

Schindler AE. *Differential effects of progestins on hemostasis* .  
Maturitas. 2003

# Pressione arteriosa

Non vi è dimostrazione scientifica che correli l'utilizzo della POP con l'aumento dei valori pressori

Hussain SF. *Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review.* Contraception 2004

# Metabolismo osseo

Influenza negativa del Medrossiprogesterone acetato i.m. sulla densità minerale ossea

Curtis KM, Martins SL. 2006. *Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review*. Contraception

Non ci sono evidenze che dimostrino un'influenza negativa delle POP sul  
metabolismo osseo

Freeman S, Shulman LP. *Considerations for the use of progestin-only contraceptives*  
J Am Acad Nurse Pract. 2010

# Raccomandazioni sull'impiego dei contraccettivi orali. WHO 2004

## Classe 1

Età >45aa

Fumo

Obesità

Ipertensione sotto controllo

Chirurgia minore

Trombosi venose superficiali

Displasia cervicale

Cefalea

Anemia a cellule falciformi

Allattamento

Malattia valvolare cardiaca

## Confronto con EP

Età >40aa classe 2

Classe 2 <35aa , classe 3>35aa

Classe 2

Classe 3

Classe 2

Classe 2

Classe 2

Classe 2 sull'uso prolungato

Classe 2

Classe 3 nei primi 3 mesi, classe 2 oltre i 6 mesi

Classe 2

**Perché limitarsi  
all'uso  
contraccettivo?**

# Dismenorrea

403 pz con scarsa compliance alla COC



406 pz. con dismenorrea



**Desogestrel 75 mcg per 4 mesi**

I sintomi miglioravano e/o scomparivano nell' 81%

Risoluzione e/o considerevole miglioramento nel 93%

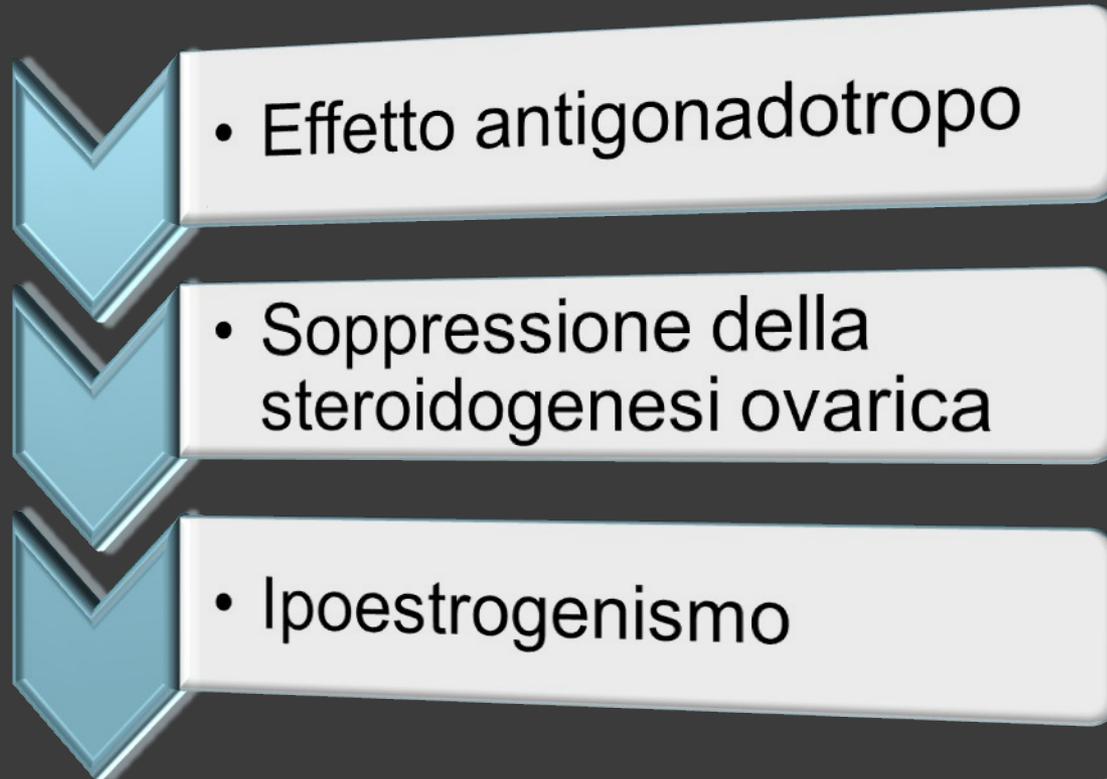
# Dismenorrea

Efficacia paragonabile alla tp con COC nel trattamento della  
dismenorrea primaria

Classe 1. WHO 2004

Ahrendt HJ et al. *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.* Eur J Contracept Reprod Health Care. 2007

# Endometriosi

- 
- Effetto antigonadotropo
  - Soppressione della steroidogenesi ovarica
  - Ipoestrogenismo

Vercellini P et al. *Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence.* Fertil Steril 1997

## Nel tessuto endometriale ectopico:

- Significativa diminuzione della proliferazione cellulare
  - Aumento dell'apoptosi

G. Meresman et al. IS LETROZOLE AFFECTING THE BENEFICIAL CHANGES OF DESOGESTREL AT THE ENDOMETRIAL LEVEL IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS?, Fert. Sterility 2007

G. Meresman et al. Desogestrel Suppresses Cell Proliferation and Enhances Apoptosis of Eutopic Endometrial Tissue From Patients With Endometriosis Fertility and Sterility 2005

# Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis

Sandro Razzi, Stefano Luisi, Caterina Ferretti, Francesco Calonaci, Massimo Gabbanini, Massimo Mazzini, Felice Petraglia\*

## Gruppo A (n. 40)

*75 mcg Desogestrel  
Ethinilestradiolo 20 mcg  
+ Desogestrel 150 mcg*

## Gruppo B (n. 40)

Diminuzione statisticamente significativa del dolore pelvico in entrambi i gruppi

Omeostasi glucidica e lipidica normale

Effetti collaterali: sanguinamento (4/40 nel gruppo A) ed incremento ponderale (3/40 nel gruppo B)

Valida scelta terapeutica nel trattamento dell'endometriosi  
lieve-moderata

Data la scarsità di effetti collaterali, in diverse condizioni  
cliniche, può essere considerato farmaco di prima linea

Classe 1. WHO  
2004

# Irregolarità mestruali

Può rappresentare una prima scelta in determinante circostanze cliniche

Può indurre amenorrea nel 10% dopo un mese e nel 20% dopo 9-12 mesi

Spotting ematico in 1/3 delle pz. dopo 3 mesi, nel 10 % dopo 9-12 mesi

E' necessario effettuare un approfondito counselling

***Classe 2. WHO 2004***

# Sindrome pre-mestruale

E' una sindrome caratterizzata da un complesso e variegato corredo di sintomi

Gli indirizzi terapeutici sono molteplici

In tale sindrome risultano ridotte le concentrazioni di alcuni metaboliti del progesterone: pregnanolone, allopregnanolone

Quest'ultimo è un ansiolitico endogeno

# Sindrome pre-mestruale

***La somministrazione giornaliera di 75 mcg Desogestrel si è rilevata sicura ed efficace nel trattamento di pazienti affette da cefalea***

***Classe 1, WHO 2004***

***Nappi RE et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. Contraception. 2011***

# Acne e seborrea

Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins

Progestin	Progesterogenic	Anti-gonadotropic	Anti-estrogenic	Estrogenic	Androgenic	Anti-androgenic	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
17 $\alpha$ -Hydroxy-derivatives								
<u>Chlormadinone acetate</u>	+	+	+	-	-	+	+	-
<u>Cyproterone acetate</u>	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Spirolactone-derivatives								
<u>Drospirenone</u>	+	+	+	-	-	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
<u>3-Keto-desogestrel</u>	-	-	-	-	-	-	-	-
Gestoden	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

# Rapid endometrial preparation for hysteroscopic surgery with oral desogestrel plus vaginal raloxifene: a prospective, randomized pilot study

*Ettore Cicinelli, M.D.,<sup>a</sup> Vincenzo Pinto, M.D.,<sup>a</sup> Raffaele Tinelli, M.D.,<sup>a</sup> Nicola Saliani, M.D.,<sup>a</sup> Vincenzo De Leo, M.D.,<sup>b</sup> and Antonio Cianci, M.D.<sup>c</sup>*

## Gruppo A

*Desogestrel 75 mcg  
Danazolo 200 mgx 3/die  
+ Raloxifene 60 mg ov.*

## Gruppo B

*Desogestrel 75 mcg*

## Gruppo C

**Per 9 gg dal primo giorno del flusso mestruale**

# Risultati

Group	Endometrial thickness (mm)	
	Pretreatment cycle	Treatment cycle
A	6.3 ± 1.2	3.0 ± 0.9 <sup>a,b</sup>
B	6.9 ± 0.7	5.9 ± 0.7 <sup>a</sup>
C	6.8 ± 0.7	5.4 ± 0.9 <sup>a,c</sup>

## *La soddisfazione dei chirurghi*

### Effetti collaterali:

assenti nel gruppo A

Nel gruppo B 13% riferiva spotting

Nel gruppo C: cefalea 6%, nausea 10%

La POP non è una pillola per “tutte  
le stagioni” ma.....

il suo impiego va modulato in  
relazione alla paziente

**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**