



# ECCEZIONE CON SOLO PROGESTINICO: INTRAUTERINO - SOTTOCUTANEO

FERRARA 19 MAGGIO 2017

REGIONE DEL VENETO



**ULSS8**  
BERICA

**DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI**  
U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA  
VALDAGNO (VI)

Centro Salute Donna  
Azienda USL Ferrara

OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2017

"RICONOSCERE I RISCHI  
ASSOCIATI ALL'OBESITA"

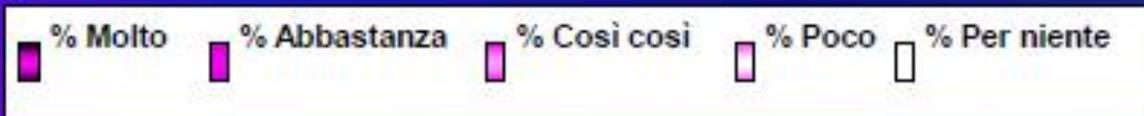
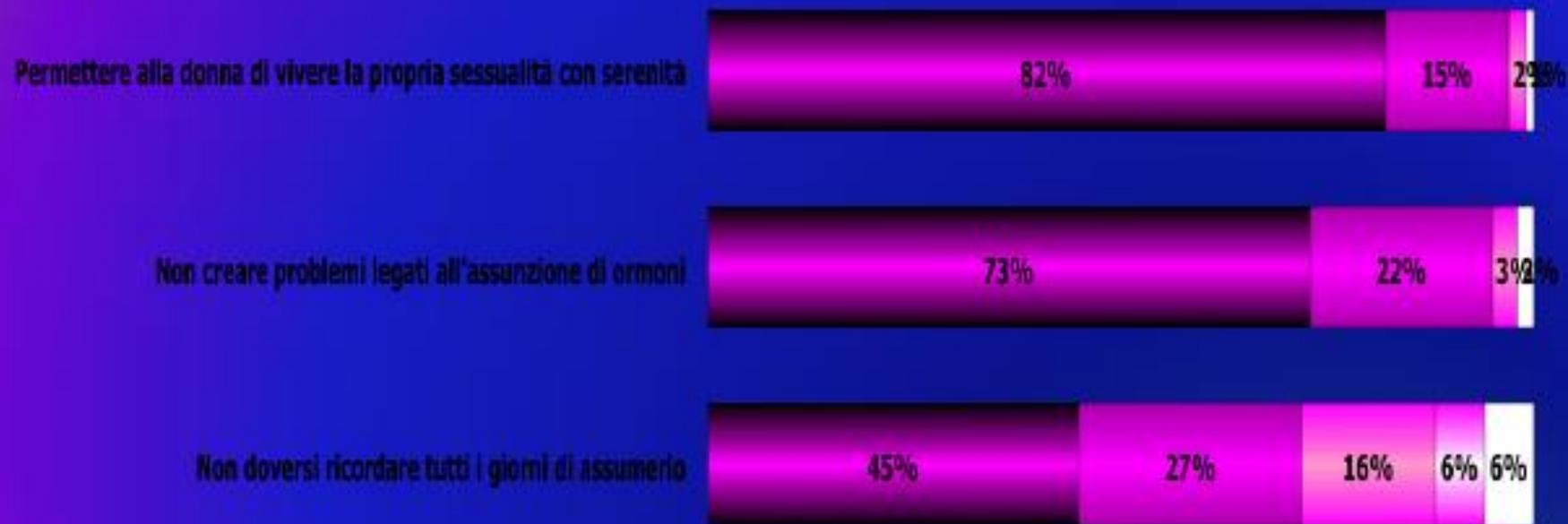


Ferrara 19 maggio 2017  
SALA IMBARCADERO  
CASTELLO ESTENSE

- ▶ EFFICACE
- ▶ REVERSIBILE
- ▶ SICUREZZA SULLA SALUTE
- ▶ TOLLERABILITA'

CONTRACCETTIVO IDEALE

## Quali caratteristiche dovrebbe avere il contraccettivo ideale?



# CONTRACCETTIVO IDEALE

- ▶ BLOCCO SECREZIONE DELLE GONADOTROPINE
  - ▶ INCREMENTO DELLA VISCOSITA' E CELLULARITA' DEL MUCO CERVICALE
  - ▶ ALTERAZIONE FISIOLÓGICA MOTILITA' TUBARICA
  - ▶ MODIFICAZIONI DELL'ENDOMETRIO IN SENSO SIMIL DECIDUALE
- ▶ Nelle composizioni estro-progestiniche, in merito al primo punto, si riconosce al progestinico la capacità di sopprimere la secrezione di ormone luteinizzante (LH), inibendo in tal modo l'ovulazione; la componente estrogenica agisce, invece, riducendo la secrezione ipofisaria di ormone follicolo-stimolante (FSH) e ostacolando conseguentemente la selezione e la comparsa del follicolo dominante. I restanti due meccanismi di azione sono principalmente da attribuire alla componente progestinica.

## MECCANISMO D'AZIONE DEI CONTRACCETTIVI ORMONALI

- ▶ La sempre più insistente richiesta di far fronte alle esigenze contraccettive di un numero crescente di utenti ha spinto la ricerca farmacologica alla formulazione di combinazioni ormonali contenenti dosaggi della componente estrogenica progressivamente più bassi, determinando un più favorevole impatto dei contraccettivi combinati sull'assetto metabolico e cardiovascolare.
- ▶ L'utilizzo di dosi minori dell'estrogeno è stato reso possibile grazie alla disponibilità di molecole progestiniche ad elevata attività antigonadotropica. Conseguenza più immediata della progressiva riduzione del dosaggio della componente estrogenica è rappresentato da un minor controllo del ciclo mestruale, con comparsa di spotting e/o sanguinamenti irregolari. Il tentativo di non superare il livello soglia di accettabilità determinato da tali effetti non desiderati e l'obiettivo di eliminare il limite rappresentato dalle controindicazioni alla componente estrogenica dei contraccettivi combinati ha portato alla formulazione di **preparati anticoncezionali a base di solo progestinico (POC)**.
- ▶ Fanno parte dei POC: la pillola a base di solo progestinico (desogestrel), i progestinici iniettabili (medrossiprogesterone acetato) e gli impianti sottocutanei (levonorgestrel, etonogestrel) e la IUD medicata al progesterone.
- ▶ **Il comune meccanismo di azione si basa sull'inibizione dell'ovulazione, sulle modificazioni del muco cervicale e sulla soppressione, in senso atrofico, dell'endometrio, mentre per la IUD l'azione centrale è da considerarsi solo per i primi mesi, mentre i meccanismi principali sono l'azione sul muco cervicale e l'azione intrauterina**

## EVOLUZIONE DEGLI ESTROPROGESTINICI

IMPIANTO SOTTOCUTANEO



- ▶ Contraccettivo ormonale, a lunga durata d'azione, efficace per 3 anni
- ▶ Impianto contenente solo progestinico: etonogestrel (precaricato in un applicatore monouso)
- ▶ NEXPLANON è radiopaco e bioequivalente a Implanon
- ▶ Trials clinici con Implanon in 17 Paesi
- ▶ Trials clinici con NEXPLANON in 6 Paesi (bioequivalenza e inserimento)



## NEXPLANON®



Rilascio ormonale: 60–70 µg/die inizialmente, riduzione a 25–30 µg/die alla fine del 3° anno

- ▶ Ha un'efficacia superiore al 99%<sup>1</sup>
- ▶ Nessun metodo contraccettivo è efficace al 100%<sup>1</sup>
- ▶ La maggioranza delle gravidanze indesiderate riportate nella pratica clinica sono correlabili a problemi di inserimento (timing non corretto, non-inserimento, ecc.)<sup>1</sup>
- ▶ I farmaci che riducono l'efficacia dei contraccettivi orali riducono anche l'efficacia di Implanon e Nexplanon.
  - ▶ (NB: Nexplanon non è stato studiato nelle donne obese)<sup>1</sup>
- ▶ Continuation rate a 1 anno: 70-92%<sup>2</sup>

Trussel, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 199-209.

Method	Typical use % of women	Perfect use % of women	Continuation rate % of women
Chance	85	85	
Condom	14	3	61
Pill	5	COC: 0.1 POP: 0.5	71
IUS	0.1	0.1	81
DMPA	0.3	0.3	70
Implanon	0.05	0.05	88

*% women experiencing unintended pregnancy during first year of use<sup>1</sup>, non-comparative U.S. data*

# EFFICACIA

## ▶ Inibizione dell'ovulazione

- ▶ Nei trials clinici non sono state osservate ovulazioni nei primi due anni d'uso e solo raramente nel terzo anno<sup>1</sup>

## ▶ Aumento della viscosità del muco cervicale<sup>1</sup>

# DOSE GIORNALIERA DI ENG NECESSARIA PER INIBIRE L'OVULAZIONE

▶ 90 pg/ml

- Dopo 8 ore dall'impianto sono dosabili concentrazioni pari a  $265,9 \pm 80,9$  pg/ml
- Massima concentrazione dopo 4 giorni, con variabilità individuale da 1 a 13 giorni
- Ad un anno: 196 pg/ml
- A 3 anni: 156 pg/ml

*Croxatto HB. Contraception 2002;65:21-27; Implanon package insert. 2006  
Organon USA Inc: Roseland, NJ; Makarainen L et al, Fertil Steril 1998;69:714-21;  
Diaz S et al, Contraception 1991;44:393-408; Implanon Approval Letter,2006*

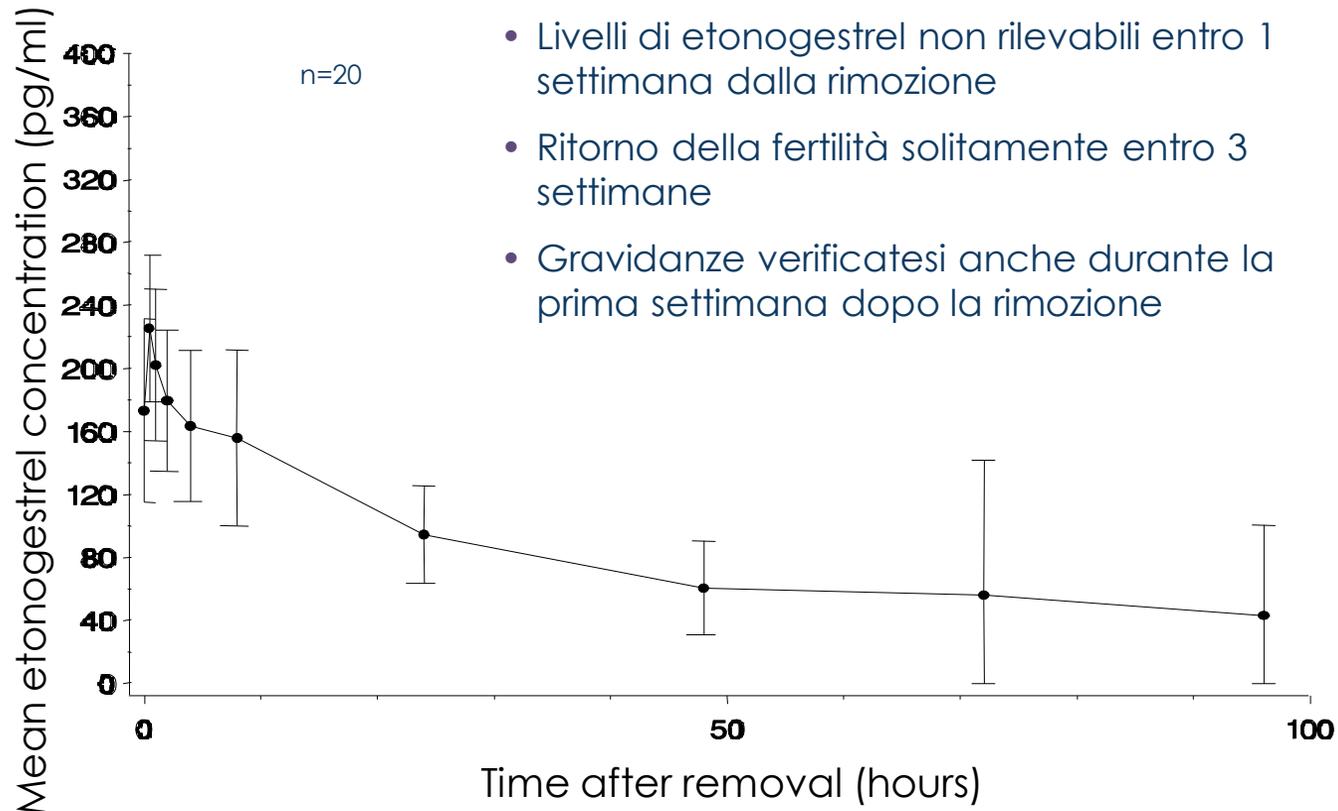
# MECCANISMO D'AZIONE

## **Benefici, rischi e possibili effetti collaterali:**

1. Elevata efficacia per 3 anni
2. Nessun metodo contraccettivo è efficace al 100%
3. Rapido ritorno alla fertilità
4. Se correttamente inserito, può essere facilmente rimosso in qualunque momento
5. La dismenorrea probabilmente migliorerà
6. Non deve essere usato per più di 3 anni
7. Nessuna protezione contro MST o HIV
8. Effetti collaterali (soprattutto il cambiamento del profilo mestruale)

1. E' molto probabile che si verifichi durante l'uso di NEXPLANON.
2. Un numero significativo di donne avrà un sanguinamento relativamente scarso
3. Un piccolo numero di donne avrà bleeding irregolare e/o bleeding prolungato
4. La maggior parte avrà nel tempo un numero di giorni di B/S uguale o inferiore a quello osservato nei primi 3 mesi d'uso dell'impianto
5. Nei trials clinici le alterazioni del profilo mestruale sono la più comune causa di abbandono dell'impianto (11%)

# RAPIDA REVERSIBILITÀ



- Livelli di etonogestrel non rilevabili entro 1 settimana dalla rimozione
- Ritorno della fertilità solitamente entro 3 settimane
- Gravidanze verificatesi anche durante la prima settimana dopo la rimozione

## ○ RITORNO ALL'OVULAZIONE

- In 41 donne è stato monitorato il ritorno di cicli ovulatori dopo la rimozione dell'impianto<sup>1</sup>
- L'ovulazione è stata determinata mediante controllo ecografico e misurazioni seriate dei livelli plasmatici di progesterone ( $P > 16\text{nmol/L}$ )<sup>2</sup>
- >90% soggetti ha ovulato entro 3 mesi dalla rimozione, nella maggior parte dei casi entro 3 settimane<sup>2</sup>
- Rapido ritorno del ciclo mestruale dopo la rimozione dell'impianto<sup>1</sup>
- Negli studi clinici e nella pratica clinica, numerosi casi di concepimento si sono verificati entro 1 settimana dalla rimozione dell'impianto<sup>2</sup>

1-Tratto da Riassunto Caratteristiche del prodotto Nexplanon. Nov. 2010

2-Graesslin et al, European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2008 13(S1):4-12

# PARAMETRI METABOLICI

Sistemi metabolici	Effetti
Emostasi*	Effetti bilanciati su coagulazione e fibrinolisi
Lipidi**	Non clinicamente significativi
Carboidrati**	Media resistenza all'insulina
Enzimi epatici*	Non clinicamente significativi

(\*Egberg et al. Contraception 1998;58:93-8)

(\*\*Data on file, N.V. Organon)

# INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

NELLA PRATICA CLINICA IL 5% DELLE GRAVIDANZE SEGNALATE SONO DOVUTE A INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

**Interazioni possono verificarsi con prodotti medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, specificamente gli enzimi del citocromo P450, risultandone un aumento della clearance degli ormoni sessuali, quali:**

fenitoina

fenobarbitale

primidone

carbamazepina

rifampicina

oxicarbazepina

Topiramato

Felbamato

Griseofulvina

Erba di San Giovanni

Anche gli inibitori delle HIV proteasi (ritonavir, nelfinavir) e gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (nevirapina), o una combinazione di questi farmaci, possono influenzare il metabolismo epatico

- Disordini tromboembolici venosi in atto
- Tumori maligni sensibili agli steroidi sessuali (noti o sospetti)
- Anamnesi di epatopatia grave finchè i tests di funzionalità epatica non siano rientrati nella norma
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualunque degli eccipienti di Nexplanon

## CONTROINDICAZIONI

- Contraccettivo ormonale sottocutaneo a lunga durata d'azione
- Radiopaco
- Efficacia > 99%
- Durata d'azione 3 anni
- Rapido inizio dell'azione contraccettiva
- Rapida reversibilità
- Consolidato uso clinico dell'impianto con etonogestrel. Nel corso degli studi clinici non sono state osservate gravidanze durante i 35.057 cicli di esposizione; il Pearl Index osservato è stato pari a 0,00 (95% limiti di confidenza: 0,00-0,14).
- I più comuni effetti collaterali causa di abbandono del metodo sono le mestruazioni irregolari e imprevedibili
- Il counseling è molto importante sia sugli effetti collaterali che sulle procedure di inserimento e rimozione che sul controllo del corretto posizionamento dell'impianto

**NEXPLANON®: IN SINTESI**

## **NEXPLANON NELLE DONNE OBESE**

**IN 130 DONNE DI PESO > A 70 KG, DOPO DUE O TRE ANNI DI TRATTAMENTO, NON È STATA RISCONTRATA ALCUNA GRAVIDANZA.**

**L'EFFETTO CONTRACCETTIVO DI IMPLANON È CORRELATO AI LIVELLI PLASMATICI DI ETONOGESTREL, CHE SONO A LORO VOLTA INVERSAMENTE CORRELATI AL PESO CORPOREO E TENDONO A DIMINUIRE NEL TEMPO DOPO L'INSERIMENTO.**

**NELLE DONNE IN SOPRAPPESO, PUÒ ESSERE PRESA IN CONSIDERAZIONE UNA SOSTITUZIONE PIÙ PRECOCE DELL'IMPIANTO.**

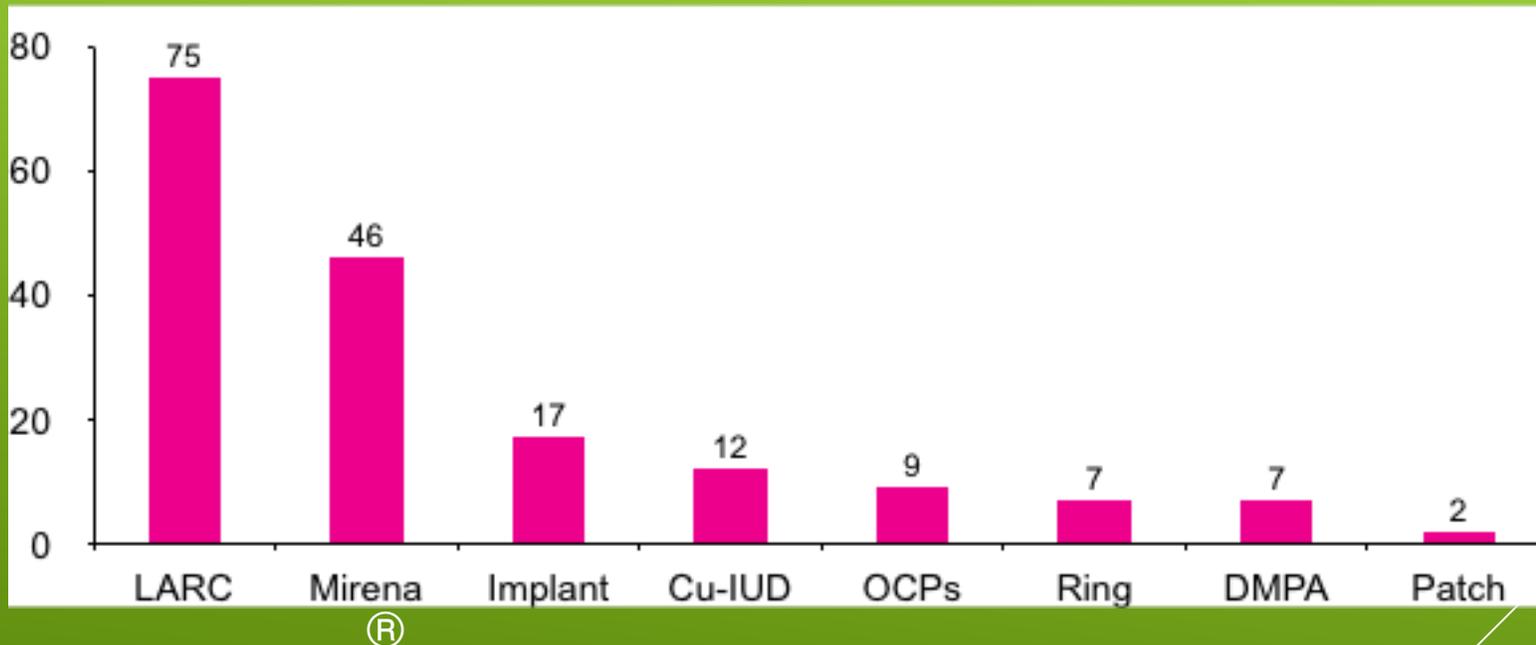
IUD AL LEVONORGESTREL



# ACCETTABILITÀ DELLA CONTRACCEZIONE INTRAUTERINA

Il 75% delle donne desidera un metodo a lungo termine  
Il 46% preferisce un sistema LNG tra tutti i metodi contraccettivi

DONNE  
%

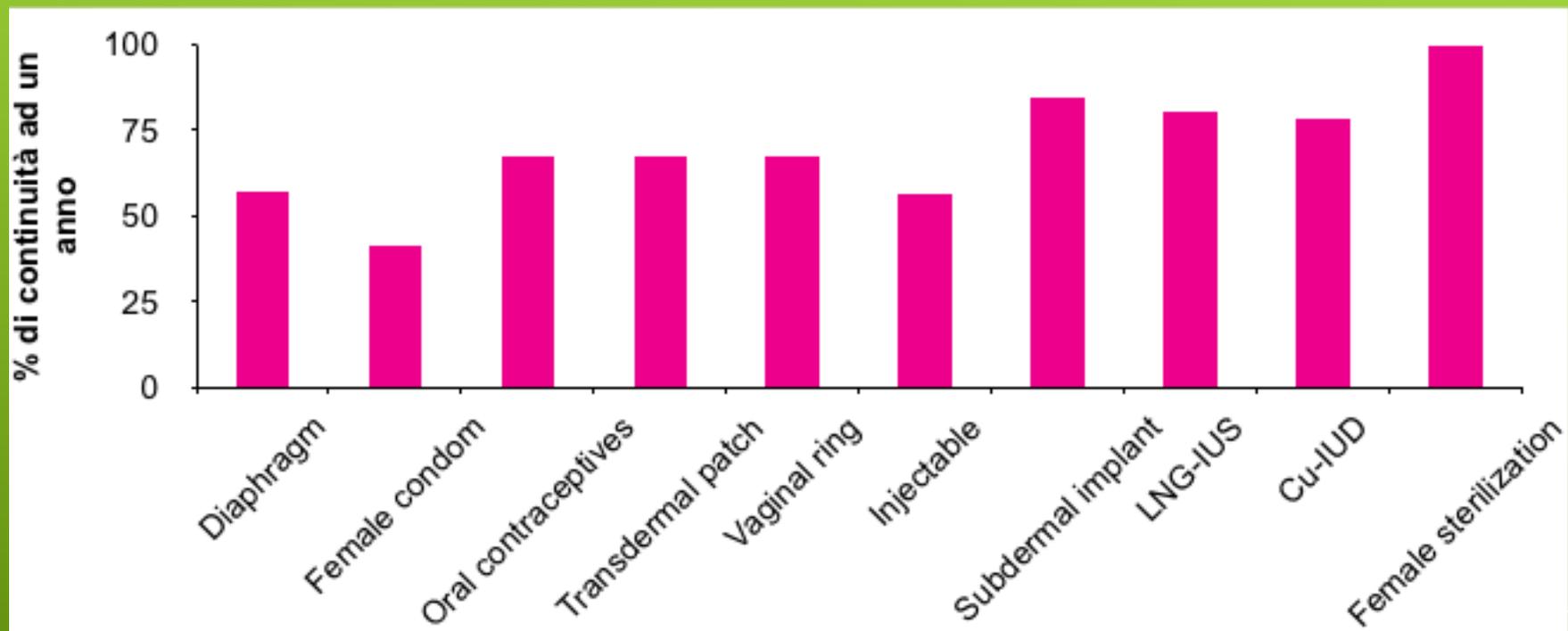


Cu-IUD, copper intrauterine device; DMPA, depot medroxyprogesterone acetate;  
IUC, intrauterine contraception; LARC, long-acting reversible contraception;  
OCPs, oral contraceptive pills

# MIGLIORE CONTINUITÀ DI UTILIZZO DI METODI CONTRACCETTIVI A LUNGO TERMINE



minor rischio gravidanze indesiderate



Cu-IUD, copper intrauterine device; LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system

## EFFICACIA DEI METODI CONTRACCETTIVI:



I SISTEMI INTRAUTERINI CON LNG GARANTISCONO MASSIMA EFFICACIA, PERCHÉ  
INDIPENDENTI DALLA COMPLIANCE

METODO	% DI DONNE CHE HANNO UNA GRAVIDANZA NEL I ANNO DI UTILIZZO	
	Uso tipico*	Uso perfetto†
Nessun metodo‡	85	85
Female condom§	21	5
Diaframma	12	6
Contraccettivi orali: COC/POP	9	0.3
Cerotto transdermico	9	0.3
Anello vaginale	9	0.3
Iniettabile	6	0.2
Cu-IUD	0.8	0.6
Sterilizzazione femminile	0.5	0.5
LNG-IUS: Mirena®	0.2	0.2
Impianto sottocutaneo	0.05	0.05

Aumento  
dell'efficacia  
in "uso tipico"



Refer to slide notes for explanatory footnotes \*,†,‡,§and||  
COC, combined oral contraceptive; Cu-IUD, copper intrauterine device;  
LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system; POP, progestin-only pill

LA SPIRALE O IUD (DALL'INGLESE *INTRA UTERINE DEVICE*) È UNO STRUMENTO CONTRACCETTIVO E INTERCETTIVO; IMPEDISCE LA FECONDAZIONE (CONTRACCEZIONE), OPPURE, LADDOVE QUESTA SIA AVVENUTA, OSTACOLA L'ANNIDAMENTO DELL'EMBRIONE NELL'UTERO.

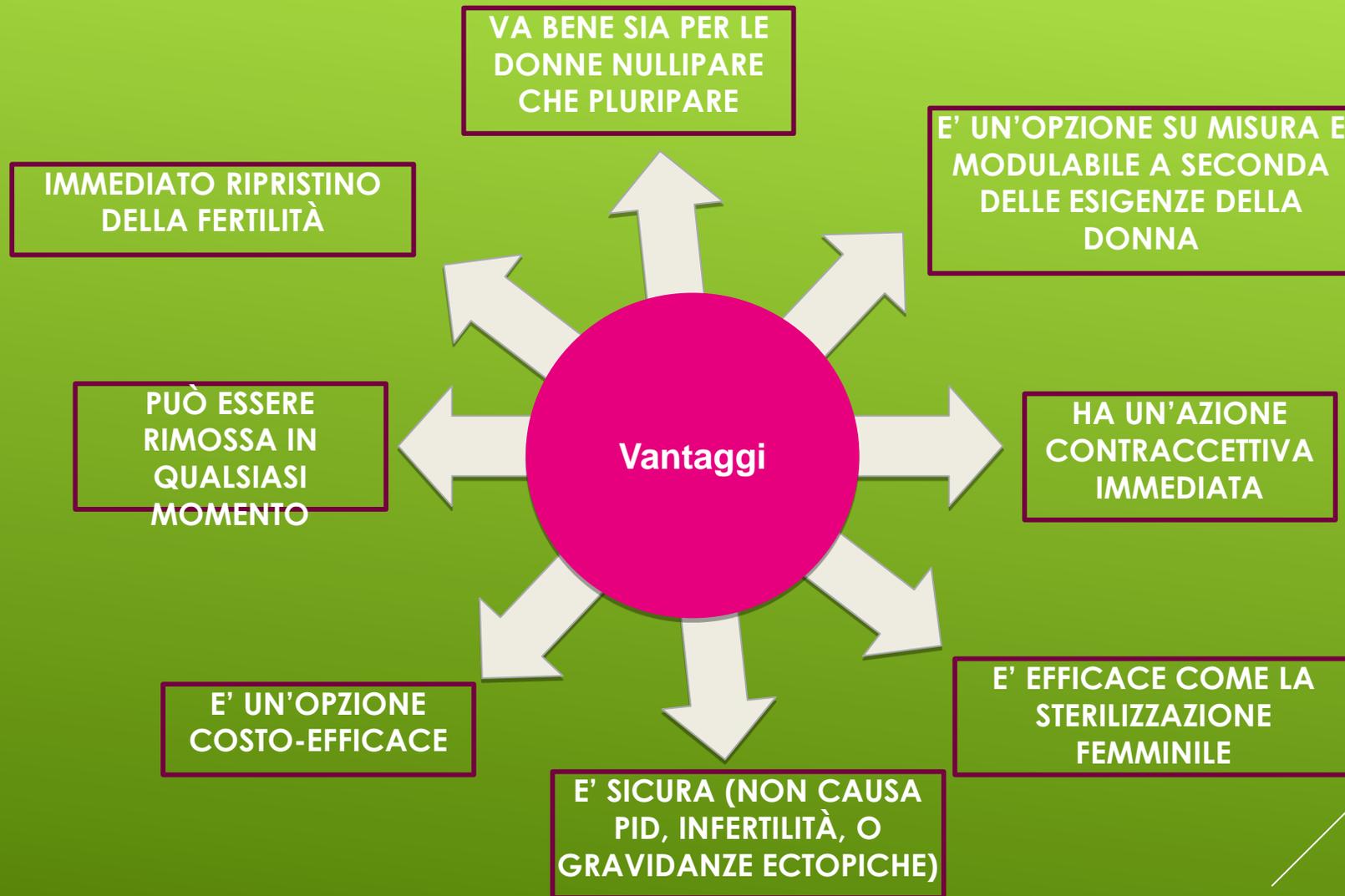
I DISPOSITIVI CONTRACCETTIVI INTRAUTERINI (IUD) HANNO UN'ORIGINE MOLTO LONTANA NEL TEMPO: DERIVANO DA OSSERVAZIONI IN CAMPO VETERINARIO IN CUI SI ERA NOTATO CHE INTRODUCENDO CORPI ESTRANEI NELL'UTERO DI ANIMALI SI DETERMINAVA UNA STERILITÀ TEMPORANEA.

GIA NEL MEDIOEVO, E, ANCORA PRIMA IN EGITTO ERA RISAPUTO CHE GRAZIE ALL'INSERIMENTO DI CORPI ESTRANEI COME ANELLI O PICCOLI SASSOLINI IN UTERO SI DIMINUIVANO LE PROBABILITA' DI GRAVIDANZA.

SOLO PERÒ DAL 1920 INIZIA UNA SUA STORIA DOCUMENTABILE IN CAMPO UMANO CHE LO RENDERA' SEMPRE PIÙ PICCOLO CONFORTEVOLE ED EFFICACE.

LE PRIME SPIRALI ERANO NON MEDICATE ED ERANO COSTITUITE ESCLUSIVAMENTE DA QUEL SUPPORTO PLASTICO CHE OGGI È SOLO UNA PARTE DELLO IUD; QUESTE SPIRALI SONO STATE POI SOPPIANTATE DALLE SPIRALI ATTUALI, INFATTI ESISTONO FONDAMENTALMENTE DUE TIPI DI IUD: LA IUD AL RAME E LA **IUD MEDICATA AL PROGESTERONE.**

# PERCHE' LA CONTRACCEZIONE INTRAUTERINA?



FRA LE IUD AL LEVONORGESTREL ANNOVERIAMO MIRENA E JAYDESS  
JAYDESS, E'  
IL PIÙ PICCOLO CONTRACCETTIVO INTRAUTERINO



32 mm X 32 mm

Mirena® IUS  
Diametro  
Inseritore 4,4 mm



32 mm X 32 mm

35 mm X 29 mm  
Copper IUD



28 mm X 30 mm

Diametro inseritore:  
3,8 mm

# MIRENA®

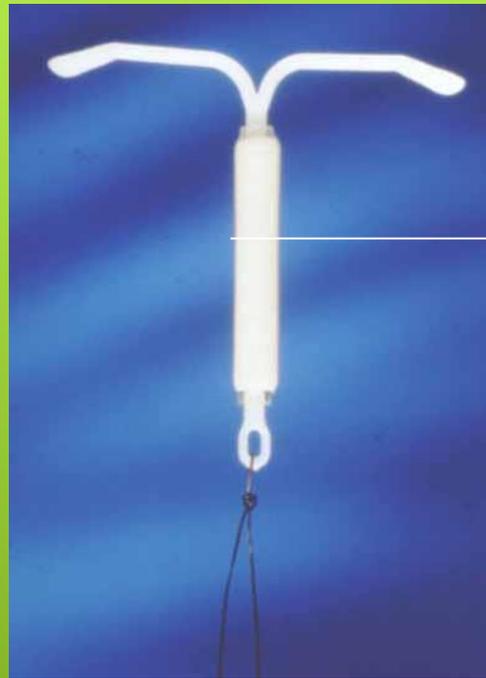
Il sistema intrauterino (IUS) Mirena e' costituito da una struttura in polietilene a forma di T impregnata con bario solfato.

E' un sistema contraccettivo ormonale locale: l'asta verticale e' circondata da un cilindro contenente una miscela di poliidrossimetilsilossano e levonorgestrel (LNG)

Il cilindro e' ricoperto da una membrana semipermeabile di polidimetilsilossano, che regola il rilascio di LNG nella cavita' uterina (20 mcg/die)

La lunghezza totale del sistema e' di 32 mm

32 mm



levonorgestrel  
20 mcg/die

- ▶ Le indicazioni di Mirena sono sia la contraccezione che le menorragie che l'HRT
- ▶ Il meccanismo d'azione contraccettiva è mediato in senso decrescente dall'azione sull'endometrio, l'effetto sulla viscosità del muco cervicale e l'inibizione dell'ovulazione
- ▶ L'effetto sull'endometrio è preponderante: il levonorgestrel rilasciato all'interno dell'utero agisce sui recettori degli estrogeni rendendo l'endometrio non recettivo all'azione dell'estradiolo, quindi producendo una forte risposta antiproliferativa con soppressione endometriale e riduzione del sanguinamento
- ▶ L'effetto sull'ovulazione si ha solo il primo anno
- ▶ Per ciò che riguarda l'EFFICACIA CONTRACCETTIVA Tasso di errore globale è 0.14 per 100 donne-anno, il tasso cumulativo a 5 anni è 0.71 per 100 donne
- ▶ Il ritorno alla fertilità è rapido i tassi di gravidanza siano comparabili a quelli delle donne che hanno usato IUD al rame o che non hanno usato alcun tipo di contraccezione, e non sono influenzati dalla durata d'uso: dopo un anno 79.1%; dopo 2 anni 89.6%

## MIRENA: UN RIASSUNTO

# MECCANISMO AZIONE CONTRACCETTIVA

## LNG-IUS

### ENDOMETRIO

Inibizione proliferazione  
endometriale

*Silverberg et Al.,  
1986*

### MUCO CERVICALE

Aumento viscosità  
e densità

*Barbosa et Al, 1997*

### IPO TALAMO - IPOFISI - OVAIO

Inibizione ovulazione  
5-15%

*Scholten et al., 89  
Xiao et al., 90*

INIBIZIONE MOBILITA' E FUNZIONALITA' SPERMATOZOI

*Videla-Rivero et Al., 1987*

ATTIVAZIONE GLICODELINA –A  
RIDUZIONE “FINESTRA DI FERTILIZZAZIONE”

*Mandelin et al., 1997*

# MIRENA

## EFFETTI POSITIVI NON CONTRACCETTIVI

---

- Riduzione entità e durata del bleeding
  - trattamento menorragia
  - effetto terapeutico su dismenorrea
  - riduzione rischio di gravidanze ectopiche
  - riduzione rischio di PID
- 
- 

# RAZIONALE PER LO SVILUPPO DI JAYDESS®



# CHE COS'È JAYDESS®?

## JAYDESS® È:

- IL PIÙ PICCOLO LNG-IUS DISPONIBILE<sup>1</sup>
- IL TUBO INSERITORE CON IL DIAMETRO PIÙ PICCOLO TRA GLI IUS (3,80 MM)<sup>2</sup>
- IL LNG-IUS CON LA DOSE INFERIORE DISPONIBILE (RILASCIO INIZIALE *IN VIVO*: 14 µG/GIORNO)
- AUTORIZZATO PER UNA DURATA D'IMPIEGO MASSIMA DI 3 ANNI<sup>1</sup>
- CARATTERISTICHE IN COMUNE CON MIRENA®:
  - SENZA ESTROGENI
  - AGISCE PRINCIPALMENTE LOCALMENTE; ESPOSIZIONE SISTEMICA MINIMA AL LEVONORGESTREL<sup>1</sup>



IUS, sistema intrauterino; LNG-IUS a rilascio di levonorgestrel .

1. Jaydess® SmPC, 2012; 2. Gemzell-Danielsson *et al.* 2012

# JAYDESS® E MIRENA®: DIFFERENZE NEL NUCLEO DEL FARMACO



- **Jaydess®:** diffusione iniziale di LNG più rapida nella cavità uterina dopo l'inserimento; di conseguenza, il rilascio è elevato (sebbene non più elevato rispetto a Mirena®) nelle prime settimane finché si fa più controllato dalla membrana e meno dalle estremità aperte. Pertanto, il rilascio di Jaydess® diminuisce e il LNG è rilasciato gradualmente e continuamente nel tempo durante l'uso
- **Mirena®:** il LNG è rilasciato gradualmente e continuamente nel tempo durante l'uso dal momento dell'inserimento in avanti

LNG, levonorgestrel; LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system.

# JAYDESS®: LA NUOVA DIMENSIONE NELLA CONTRACCEZIONE

	Jaydess® <sup>1</sup>	Mirena® <sup>2</sup>
<b>Dimensioni del corpo a T</b>	 <p>28 mm larghezza 30 mm altezza</p>	 <p>32 mm larghezza 32 mm altezza</p>
<b>Diametro del tubo d'inserimento, mm</b>	<b>3.80</b>	<b>4.4</b>
<b>Dosaggio iniziale in vivo di LNG, µg/day</b> (24 gg dopo inserimento)	<b>14 µg</b>	<b>20 µg</b>
<b>Massima durata di utilizzo in anni</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Totale contenuto LNG, mg</b>	<b>13.5</b>	<b>52</b>

# JAYDESS®: RILASCIO INTRAUTERINO *IN VIVO*

- Il rilascio *In vivo* di LNG, è stato calcolato sul contenuto di LNG residuo *ex vivo* dei sistemi rimossi da pazienti che hanno interrotto anticipatamente l'uso di Jaydess® dopo diversi periodi di utilizzo durante lo studio di Fase III1

	Rilascio <i>in vivo</i> stimato ( $\mu\text{g}/24$ ore)2
24 giorni dopo l'inserimento, cioè il giorno 25 (rilascio iniziale <i>in vivo</i> )	14
60 giorni dopo l'inserimento	10
1 anno dopo l'inserimento	6
3 anni dopo l'inserimento	5
Media nell'arco di 3 anni (durata massima d'impiego)	6

Nota: Poiché il rilascio *in vitro* di Jaydess® diventa più stabile dal Giorno 25 in avanti, il rilascio iniziale *in vivo* è stato calcolato per il Giorno 25, che corrisponde a 24 giorni dopo l'inserimento.  
2LNG, levonorgestrel.

## Esposizione sistemica al levonorgestrel nelle donne che utilizzano Jaydess®

.Jaydess® agisce principalmente localmente

.il LNG viene rilasciato in maniera continua e graduale direttamente nella cavità uterina, determinando una bassa esposizione sistemica

.Un'elevata esposizione locale al farmaco nella cavità uterina determina

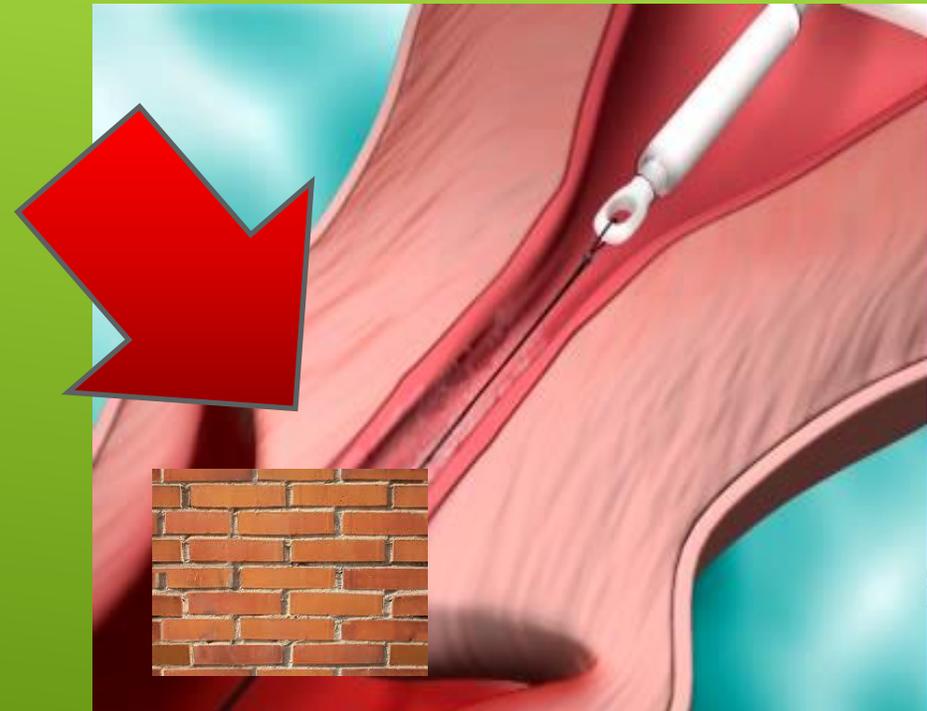
- Un forte gradiente di concentrazione endometrio-miometrio (>100 volte)
- Basse concentrazioni sieriche di LNG (gradiente endometrio-siero >1.000 volte)

.La concentrazioni sieriche massime di LNG è raggiunta entro 2 settimane dopo l'inserimento.

- 7 giorni dopo l'inserimento è stata determinata una concentrazione media di LNG di 162 pg/MI
- Successivamente, le concentrazioni sieriche di LNG diminuiscono nel tempo per raggiungere concentrazioni medie di 59 pg/mL dopo 3 anni

# TEST DI PENETRAZIONE NEL MUCO CERVICALE IN DONNE UTILIZZATRICI DI LNG-IUS E IN DONNE DI CONTROLLO

- ❖ Test di Kremer di penetrazione degli spermatozoi nel muco cervicale (SCMPT)<sup>1</sup>
- ❖ Il test SCMPT indica l'assenza di penetrazione degli spermatozoi nel muco di donne che usavano Mirena<sup>®</sup> (0% vs 85% p=0,001)<sup>1</sup>
- ❖ Prelievo di muco cervicale in fase periovulatoria
- ❖ **IL PRINCIPALE MECCANISMO D'AZIONE SEMBRA COSTITUITO DALLA PREVENZIONE DELLA PENETRAZIONE DEGLI SPERMATOZOI NEL MUCO CERVICALE E DALL'INIBIZIONE DEL TRASPORTO DEGLI SPERMATOZOI**



Contraception 87 (2013) 426–431

Contraception

Original research article

Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system<sup>2\*</sup>

Melissa F. Natavio<sup>a,b,\*</sup>, DeShawn Taylor<sup>a,b</sup>, Radha A. Lewis<sup>a,b</sup>, Paul Blumenthal<sup>c</sup>,  
Juan C. Felix<sup>a,b</sup>, Alexander Melamed<sup>a,b</sup>, Elisabet Gentschein<sup>a,b</sup>, Frank Z. Stanczyk<sup>a,b</sup>,  
Daniel R. Mishell Jr.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Los Angeles County + University of Southern California Medical Center, Los Angeles, CA 90033, USA

<sup>b</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, USC Keck School of Medicine, Los Angeles, CA 90033, USA

<sup>c</sup>Stanford University, Stanford, CA, USA

Received 16 March 2012; revised 17 September 2012; accepted 29 September 2012

# STUDIO DI FASE III: JAYDESS® È RISULTATA ALTAMENTE EFFICACE, CON UN PEARL INDEX SUI 3 ANNI DI 0.33

IL TASSO DI 0,33 TIENE ANCHE CONTO DELLE ESPULSIONI NON INDIVIDUATE

Time	Relevant exposure, WY	Pearl Index	95% CI
<b>Year 1</b>	<b>1,217.78</b>	<b>0.41</b>	<b>0.13–0.96<sup>a</sup></b>
<b>Year 2</b>	<b>1,015.67</b>	<b>0.30</b>	<b>0.06–0.86<sup>a</sup></b>
<b>Year 3</b>	<b>825.17</b>	<b>0.24</b>	<b>0.03–0.88<sup>a</sup></b>
<b>2 years</b>	<b>2,233.45</b>	<b>0.36</b>	<b>0.15–0.71</b>
<b>3 years</b>	<b>3,058.62</b>	<b>0.33</b>	<b>0.16–0.60</b>

<sup>a</sup>95% CIs overlap

Relevant exposure was calculated from the total exposure minus the time in which back-up contraception (e.g. condoms) was used or sex hormones were taken for other reasons

CI, confidence interval; WY, woman-years

Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2013; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2011

► L'incidenza di amenorrea con Jaydess è

- 6% al primo anno
- 12% a 3 anni

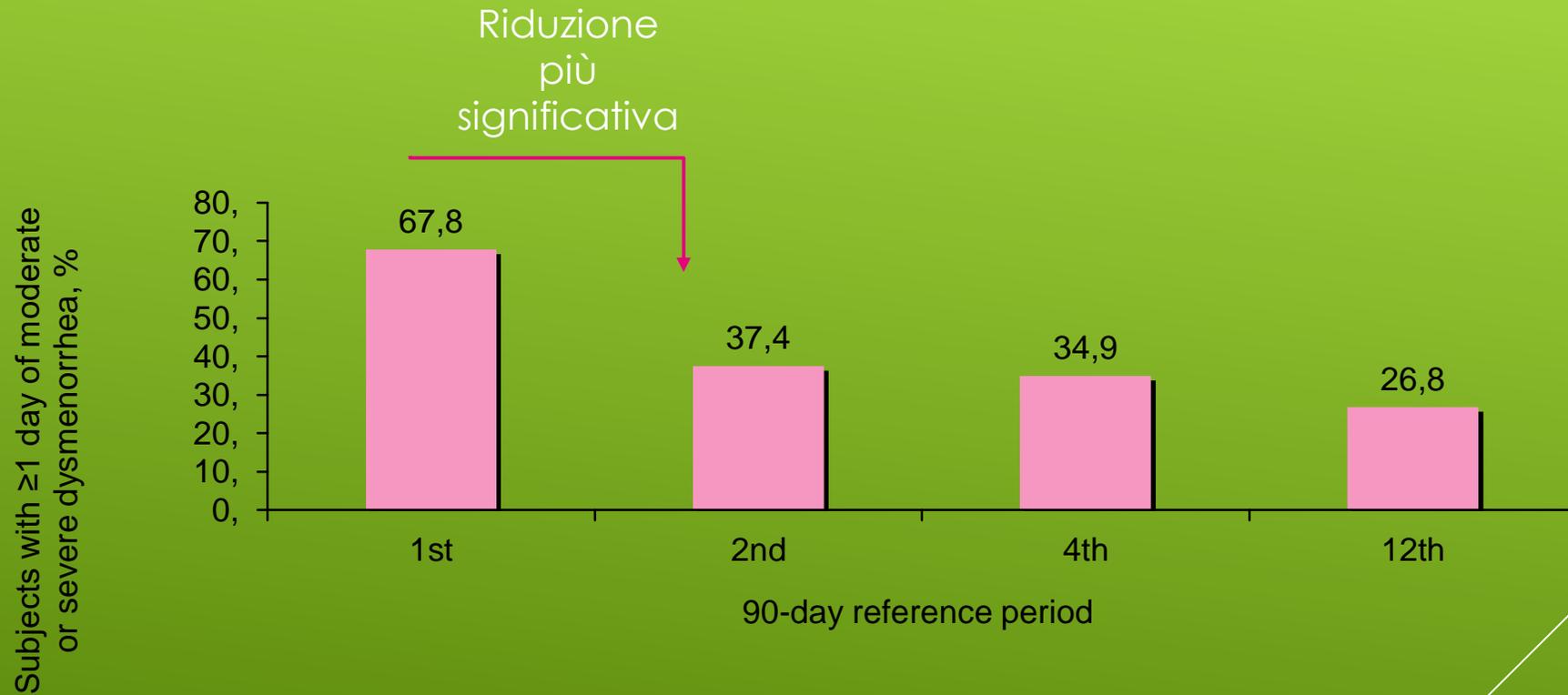
► I sanguinamenti sono più brevi e meno intensi

Change in bleeding pattern by World Health Organization (WHO) criteria and 90-day reference periods

	Amenorrhea, %	Infrequent bleeding, %	Frequent bleeding, %	Prolonged bleeding, %
<b><i>First 90-day reference period<sup>a</sup></i></b>	<b><i>&lt;1</i></b>	<b><i>8</i></b>	<b><i>31</i></b>	<b><i>59</i></b>
<b><i>Second 90-day reference period</i></b>	<b><i>3</i></b>	<b><i>19</i></b>	<b><i>12</i></b>	<b><i>17</i></b>
<b><i>End of Year 1</i></b>	<b><i>6</i></b>	<b><i>20</i></b>	<b><i>8</i></b>	<b><i>9</i></b>
<b><i>End of Year 3</i></b>	<b><i>12</i></b>	<b><i>22</i></b>	<b><i>4</i></b>	<b><i>3</i></b>

<sup>a</sup>Baseline data for bleeding patterns were not captured  
Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2013

# RIDUZIONE SIGNIFICATIVA DI DISMENORREA CON JAYDESS

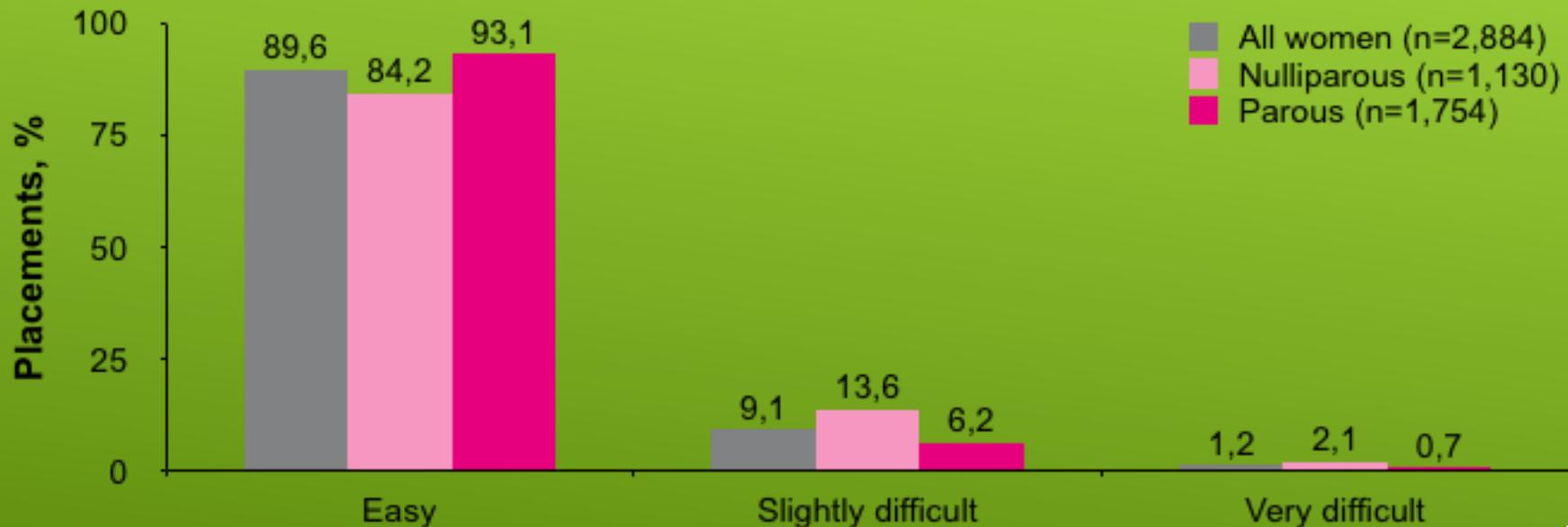


Dysmenorrhea was not recorded at baseline

Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2011

# L'INSERIMENTO CON L'INSERITORE PIÙ PICCOLO (3.8 MM) È STATO VALUTATO FACILE DAL 90% DAI GINECOLOGI

- L'inserimento è fallito solo in 13 casi su 2.884 donne (massimo due tentativi per donna)
- E' stato effettuato l'inserimento senza la dilatazione nel 94.5% dei soggetti



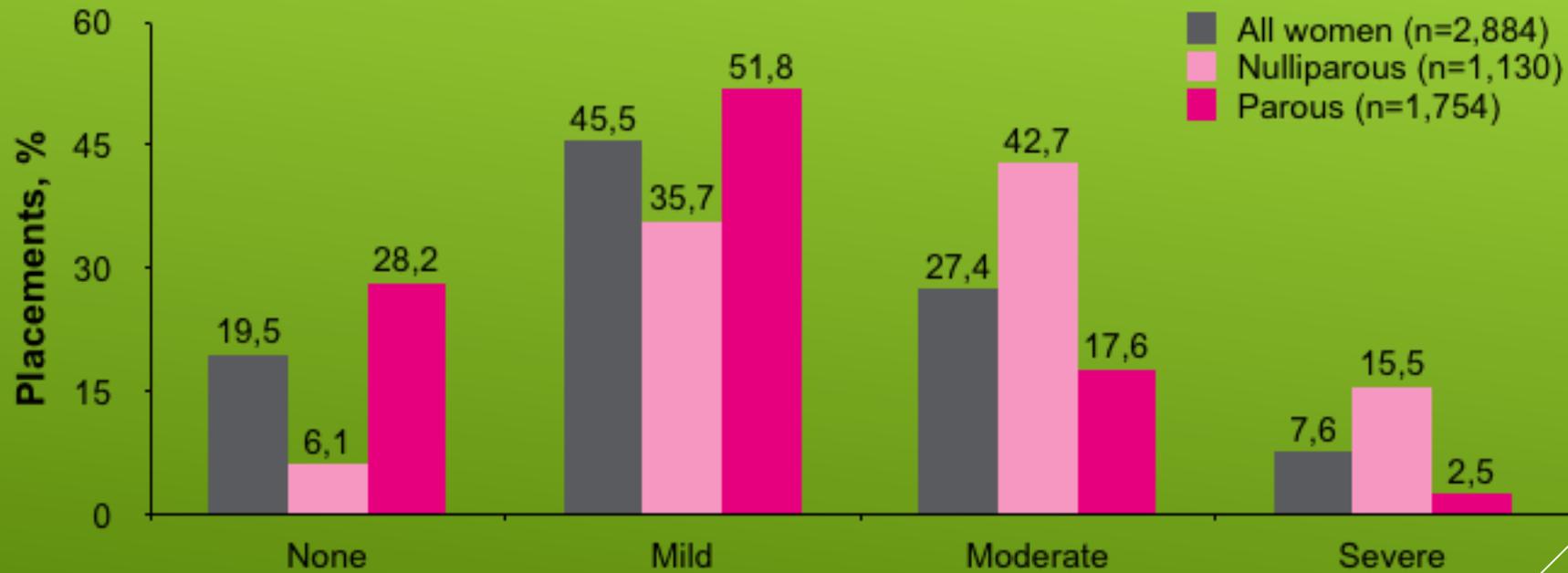
## Facilità di inserimento con Jaydess®/LNG-IUS19.5mgb

<sup>a</sup>Approximately two-thirds of dilations were performed before the procedure and approximately one-third were performed when the procedure proved to be difficult

<sup>b</sup>Based on investigators' own perceptions of what "easy," "slightly difficult," and "very difficult" meant

➤ IL 65% DELLE DONNE NON RIFERISCE DOLORE OPPURE DOLORE MOLTO LIEVE DURANTE L'INSERIMENTO

- Il 15.5% delle donne nullipare ha riportato il proprio dolore come importante



**Dolore nell'inserimento di Jaydess®/LNG-IUS19.5mga**

°Based on women's own perceptions of what "none," "mild," "moderate," and "severe" meant  
Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2011

# Confronto tra Jaydess® & Mirena® Studi di fase II

## ► Profilo di sanguinamento

- Meno amenorrea con Jaydess®

Treatment group	Women reporting amenorrhea, %		
	<i>Second 90-day reference period</i>	<i>Final 90-day reference period</i>	<i>P-value Jaydess® vs Mirena®</i>
<b>Jaydess®</b>	<b>2.7</b>	<b>12.7</b>	<b>0.012</b>
<b>Mirena®</b>	<b>5.9</b>	<b>23.6</b>	–

- Jaydess® e Mirena® hanno un impatto simile sulla dismenorrea

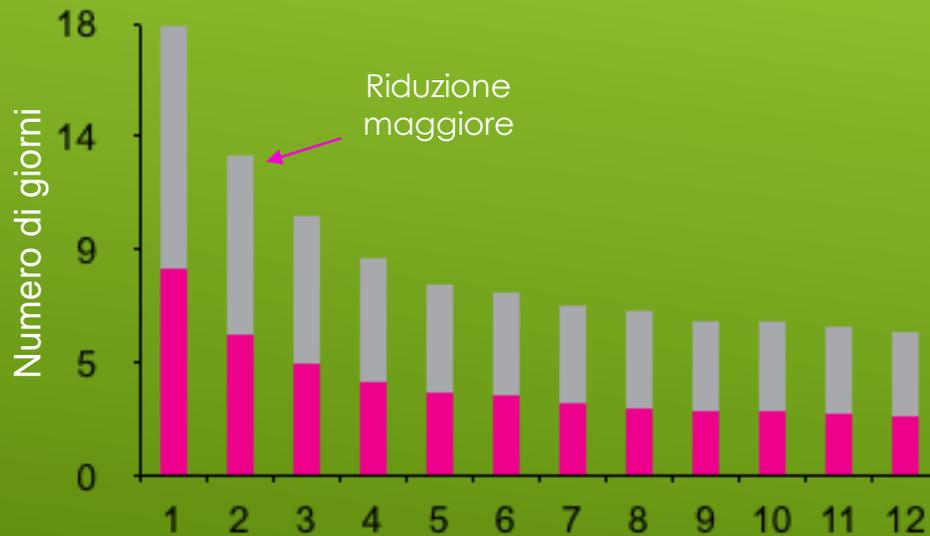
Treatment group	Women reporting dysmenorrhea, %		
	<i>Baseline</i>	End of study	<i>P-value Jaydess® vs Mirena®</i>
<b>Jaydess®</b>	<b>50.1</b>	<b>18.0</b>	<b>0.73</b>
<b>Mirena®</b>	<b>56.3</b>	<b>16.3</b>	–

- Riduzione significativa dell'incidenza di cisti ovariche con Jaydess®
  - 5.9% (Jaydess®) vs 22.0% (Mirena®);  $P < 0.0001$
  - Questo è stata l'unica variazione significativa tra i due sistemi rispetto agli effetti indesiderati

# NUMERO MEDIO DI GIORNI CON SANGUINAMENTO CON SPOTTING

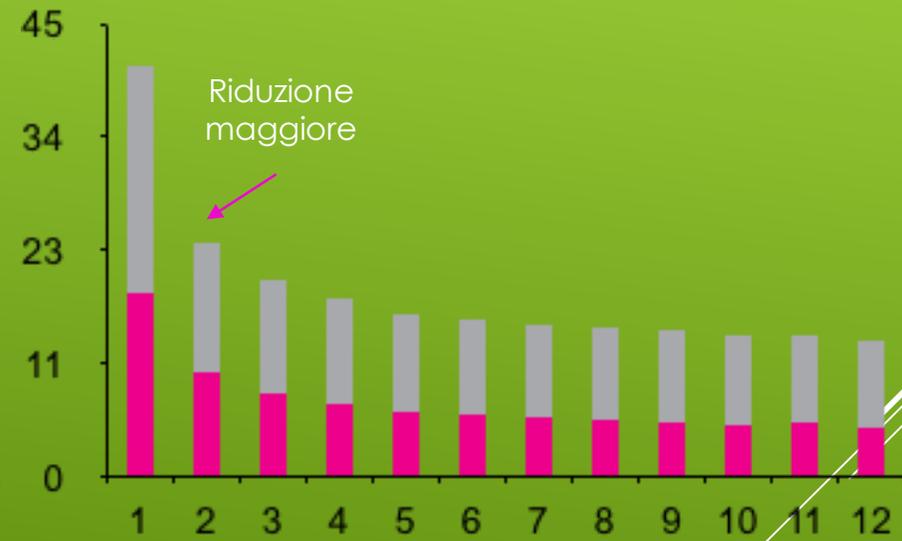
Numero medio di giorni con sanguinamento/spotting per periodi di riferimento di 30 giorni per il primo anno d'uso

Spotting-only days  
Bleeding days (excluding spotting)



Numero medio di giorni di sanguinamento/spotting per periodi di riferimento di 90 giorni per il primo anno d'uso

Spotting-only days  
Bleeding days (excluding spotting)



I dati per il numero di giorni di sanguinamento/spotting al basale non sono stati acquisiti.

Bayer HealthCare, 2011

# PERCENTUALI DI FALLIMENTO CUMULATIVE NEI 3 ANNI PER JAYDESS®: ANALISI DEI SOTTOGRUPPI

L'analisi per sottogruppi dei dati della Fase III ha mostrato che l'efficacia di Jaydess® non è influenzata da età, parità e indice di massa corporea

	Numero di donne/ numero di gravidanze	Esposizione relativa* [WY]	Percentuale di fallimento cumulativa	IC al 95%
<b>Tutte le donne</b>				
In 3 anni	1.432/10	3.058,62	0,9%	0,005–0,017
<b>Per età</b>				
18–25 anni	566/4	1.114,21	1,0%	0,004–0,027
26–35 anni	866/6	1.944,41	0,8%	0,004–0,019
<b>Per parità</b>				
Nullipare	556/4	1.110,63	1,0%	0,004–0,026
Primipare/pluripare	876/6	1.947,99	0,9%	0,004–0,019
<b>Per BMI</b>				
<30 kg/m <sup>2</sup>	1.187/9	2.547,32	1,0%	0,005–0,019
≥30 kg/m <sup>2</sup>	244/1	509,34	0,5%	0,001–0,033

\*L'esposizione relativa è stata calcolata a partire dall'esposizione totale meno il tempo in cui è stato utilizzato un metodo contraccettivo di backup o sono stati assunti ormoni sessuali per altre ragioni. BMI, indice di massa corporea; IC, intervallo di confidenza; WY, donna-anni (1 WY=365 giorni)

IC al 95%  
sovrapposti

# EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO CON JAYDESS®

## STUDI COMBINATI DI FASE II E III (RIPORTATI NEL RCP)

Classificazione sistemico-organica	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 a <1/10	Non comune ≥1/1.000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000
<b>Disturbi psichiatrici</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Disturbo depressivo/depressione</li> </ul>		
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cefalea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eemicrania</li> </ul>		
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolore addominale/pelvico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausea</li> </ul>		
<b>Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acne/seborrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alopecia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Irsutismo</li> </ul>	
<b>Disturbi dell'apparato riproduttore e della mammella</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambiamenti del pattern mestruale, tra cui aumento e diminuzione del flusso mestruale, spotting, sanguinamento infrequente e amenorrea</li> <li>Ciste ovarica*</li> <li>Vulvovaginite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infezione del tratto genitale superiore</li> <li>Dismenorrea</li> <li>Dolore/fastidio al seno</li> <li>Espulsione del dispositivo; (completa e parziale)</li> <li>Perdite vaginali</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Perforazione e uterina</li> </ul>

\*In studi clinici, le cisti ovariche dovevano essere riportate come eventi avversi se erano cisti anomale, non funzionali e/o avevano un diametro >3 cm all'ecografia.

RCP, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Jaydess® SmPC, 2012

5

Fifth edition, 2015

# Medical eligibility criteria for contraceptive use

MEC categories for contraceptive eligibility	
1	A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method
2	A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks
3	A condition where the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method
4	A condition which represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used.



CRITERI DI ELIGIBILITA' OMS  
 MEDICAL ELIGIBILITY CRITERIA FOR CONTRACEPTIVE USE

## PROGESTOGEN-ONLY IMPLANTS

Progestogen-only implants are a type of long-acting, reversible contraception. The various types of implants that are considered here are the following:

1. Levonorgestrel (LNG): The LNG-containing implants are Norplant®, Jadelle® and Sino-implant (II)®.
  - a. Norplant® is a 6-rod implant, each rod containing 36 mg of LNG (no longer in production).
  - b. Jadelle® is a 2-rod implant, each rod containing 75 mg of LNG
  - c. Sino-implant (II) ® is a 2-rod implant, each rod containing 75 mg of LNG
2. Etonogestrel (ETG): The ETG-containing implants are Implanon® and Nexplanon®. Both consist of a single-rod implant containing 68 mg of ETG.

No studies were identified that provided direct evidence on the use of the Sino-implant (II) among women with medical conditions in the MEC and included a comparison group. Evidence from three studies of healthy women demonstrate that Sino-implant (II) has a similar safety and pharmacokinetic profile to that of other LNG implants, with no significant differences in serious adverse events, such as ectopic pregnancy or discontinuation due to medical problems (13–15). Therefore, safety data from studies of other LNG implants among women with medical conditions were used due to the similarity of Sino-implant (II) and other LNG implants in hormone formulation, quality profile and daily release rates. The GDG assigned the same recommendations for Sino-implant (II) as for the other LNG implants.

## PROGESTOGEN-ONLY CONTRACEPTIVES (POCs)

POCs do not protect against sexually transmitted infections (STIs), including HIV. If there is a risk of STI/HIV, the correct and consistent use of condoms is recommended. When used correctly and consistently, condoms offer one of the most effective methods of protection against STIs, including HIV. Female condoms are effective and safe, but are not used as widely by national programmes as male condoms.

CONDITION	CATEGORY			CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	I = initiation, C = continuation			
	POP	DMPA/ NET-EN	LNG/ETG	
† recommendations reviewed for the MEC 5th edition, further details after this table * additional comments after this table	POP = progestogen-only pill LNG/ETG = levonorgestrel and etonogestrel (implants) DMPA = depot medroxyprogesterone acetate (injectable) NET-EN = norethisterone enanthate (injectable)			
<b>OBESITY</b> a) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI b) Menarche to $< 18$ years and $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI	1 1	1 2	1 1	Clarification: There is evidence for differential weight gain among normal-weight and obese adolescents who use DMPA, but not among those using NET-EN. However, NET-EN is Category 2 due to evidence regarding potential effects of NET-EN on BMD among adolescents (see row: Age).  Evidence: Among adult women, there is generally no association between baseline weight and weight gain among DMPA users compared with non-users. Evidence is mixed for adolescent DMPA users, with some studies observing greater weight gain among obese compared with normal-weight users, but other studies showing no association. Methodological differences across studies may account for the differences in findings. Data on other POC methods and other adverse outcomes are limited (10, 117–133).

**PROGESTOGEN-ONLY CONTRACEPTIVES (POCs)**

POCs do not protect against sexually transmitted infections (STIs), including HIV. If there is a risk of STI/HIV, the correct and consistent use of condoms is recommended. When used correctly and consistently, condoms offer one of the most effective methods of protection against STIs, including HIV. Female condoms are effective and safe, but are not used as widely by national programmes as male condoms.

CONDITION	CATEGORY			CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	I = initiation, C = continuation			
	POP	DMPA/ NET-EN	LNG/ETG	
† recommendations reviewed for the MEC 5th edition, further details after this table * additional comments after this table	POP = progestogen-only pill LNG/ETG = levonorgestrel and etonogestrel (implants) DMPA = depot medroxyprogesterone acetate (injectable) NET-EN = norethisterone enanthate (injectable)			

**HYPERTENSION\***

For all categories of hypertension, classifications are based on the assumption that no other risk factors for cardiovascular disease exist. When multiple risk factors do exist, the risk of cardiovascular disease may increase substantially. A single reading of blood pressure level is not sufficient to classify a woman as hypertensive.

a) History of hypertension, where blood pressure CANNOT be evaluated (including hypertension in pregnancy)	2	2	2	Clarification: It is desirable to have blood pressure measurements taken before initiation of POC use. However, in some settings blood pressure measurements are unavailable. In many of these settings, pregnancy-related morbidity and mortality risks are high, and POCs are among the few types of methods widely available. In such settings, women should not be denied the use of POCs simply because their blood pressure cannot be measured.
b) Adequately controlled hypertension, where blood pressure CAN be evaluated	1	2	1	Clarification: Women adequately treated for hypertension are at reduced risk of acute myocardial infarction (MI) and stroke as compared with untreated women. Although there are no data, POC users with adequately controlled and monitored hypertension should be at reduced risk of acute MI and stroke compared with untreated hypertensive POC users.
c) Elevated blood pressure levels (properly taken measurements)				Evidence: Limited evidence suggests that among women with hypertension, those who used POPs or progestogen-only injectables (POIs) had a small increased risk of cardiovascular events compared with women who did not use these methods (134).
i) systolic 140–159 or diastolic 90–99 mm Hg	1	2	1	
ii) systolic ≥ 160 or diastolic ≥ 100 mm Hg	2	3	2	
d) Vascular disease	2	3	2	

**PROGESTOGEN-ONLY CONTRACEPTIVES (POCs)**

POCs do not protect against sexually transmitted infections (STIs), including HIV. If there is a risk of STI/HIV, the correct and consistent use of condoms is recommended. When used correctly and consistently, condoms offer one of the most effective methods of protection against STIs, including HIV. Female condoms are effective and safe, but are not used as widely by national programmes as male condoms.

CONDITION	CATEGORY			CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	I = initiation, C = continuation			
	POP	DMPA/ NET-EN	LNG/ETG	
† recommendations reviewed for the MEC 5th edition, further details after this table * additional comments after this table	POP = progestogen-only pill LNG/ETG = levonorgestrel and etonogestrel (implants) DMPA = depot medroxyprogesterone acetate (injectable) NET-EN = norethisterone enanthate (injectable)			

MULTIPLE RISK FACTORS FOR ARTERIAL CARDIOVASCULAR DISEASE (such as older age, smoking, diabetes, hypertension and known dyslipidaemias)	2	3	2	Clarification: When multiple major risk factors exist, the risk of cardiovascular disease may increase substantially. Some POCs may increase the risk of thrombosis, although this increase is substantially less than with combined oral contraceptives (COCs). The effects of DMPA and NET-EN may persist for some time after discontinuation.
---	---	---	---	--

SMOKING				
a) Age < 35 years	1	1	1	
b) Age ≥ 35 years				
i) < 15 cigarettes/day	1	1	1	
ii) ≥ 15 cigarettes/day	1	1	1	

KNOWN DYSLIPIDAEMIAS WITHOUT OTHER KNOWN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS	2	2	2	Clarification: Routine screening is not appropriate because of the rarity of the condition and the high cost of screening.
--	---	---	---	--

DIABETES*				
a) History of gestational disease	1	1	1	Evidence: POCs had no adverse effects on serum lipid levels in women with a history of gestational diabetes in 2 small studies (209, 210). There is only limited and inconsistent evidence regarding the development of non-insulin-dependent diabetes among users of POCs with a history of gestational diabetes (211–214).
b) Non-vascular disease				Evidence: Among women with insulin- or non-insulin-dependent diabetes, limited evidence on the use of progestogen-only methods (POPs, DMPA injectable, LNG implant) suggests that these methods have little effect on short-term or long-term diabetes control (e.g. HbA1c levels), haemostatic markers or lipid profile (215–218).
i) non-insulin dependent	2	2	2	
ii) insulin dependent	2	2	2	
c) Nephropathy/retinopathy/neuropathy	2	3	2	
d) Other vascular disease or diabetes of > 20 years' duration	2	3	2	

**ALTRE COMORBIDITA'**

INTRAUTERINE DEVICES (IUDs)			
IUDs do not protect against sexually transmitted infections (STIs), including HIV. If there is a risk of STI/HIV, the correct and consistent use of condoms is recommended. When used correctly and consistently, condoms offer one of the most effective methods of protection against STIs, including HIV. Female condoms are effective and safe, but are not used as widely by national programmes as male condoms.			
CONDITION	CATEGORY		CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	I = initiation, C = continuation		
	Cu-IUD	LNG-IUD	
† recommendations reviewed for the MEC 5th edition, further details after this table * additional comments after this table	Cu-IUD = copper-bearing IUD LNG-IUD = levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours)		
<b>OBESEITY</b>			
a) ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> BMI	1	1	
b) Menarche to < 18 years and ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> BMI	1	1	

<b>MULTIPLE RISK FACTORS FOR ARTERIAL CARDIOVASCULAR DISEASE</b> (such as older age, smoking, diabetes, hypertension and known dyslipidaemias)	1	2	
<b>HYPERTENSION*</b> For all categories of hypertension, classifications are based on the assumption that no other risk factors for cardiovascular disease exist. When multiple risk factors do exist, the risk of cardiovascular disease may increase substantially. A single reading of blood pressure level is not sufficient to classify a woman as hypertensive.			
a) History of hypertension, where blood pressure CANNOT be evaluated (including hypertension in pregnancy)	1	2	
b) Adequately controlled hypertension, where blood pressure CAN be evaluated	1	1	
c) Elevated blood pressure levels (properly taken measurements)			
i) systolic 140–159 or diastolic 90–99 mm Hg	1	1	
ii) systolic ≥ 160 or diastolic ≥ 100 mm Hg	1	2	
d) Vascular disease	1	2	

INTRAUTERINE DEVICES (IUDs)			
IUDs do not protect against sexually transmitted infections (STIs), including HIV. If there is a risk of STI/HIV, the correct and consistent use of condoms is recommended. When used correctly and consistently, condoms offer one of the most effective methods of protection against STIs, including HIV. Female condoms are effective and safe, but are not used as widely by national programmes as male condoms.			
CONDITION	CATEGORY		CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	I = initiation, C = continuation		
	Cu-IUD	LNG-IUD	
† recommendations reviewed for the MEC 5th edition, further details after this table * additional comments after this table	Cu-IUD = copper-bearing IUD LNG-IUD = levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours)		
<b>CURRENT AND HISTORY OF ISCHAEMIC HEART DISEASE*</b>	1	1 2	
<b>STROKE*</b> (history of cerebrovascular accident)	1	2	
<b>KNOWN DYSLIPIDAEMIAS WITHOUT OTHER KNOWN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS</b>	1	2	Clarification: Routine screening is not appropriate because of the rarity of the condition and the high cost of screening.
<b>DIABETES</b>			Evidence: Limited evidence on the use of the LNG-IUD among women with insulin- or non-insulin-dependent diabetes suggests that these methods have little effect on short-term or long-term diabetes control (e.g. HbA1c levels), haemostatic markers or lipid profile (130, 131).
a) History of gestational disease	1	1	
b) Non-vascular disease			
i) non-insulin-dependent	1	2	
ii) insulin-dependent	1	2	
c) Nephropathy/retinopathy/neuropathy	1	2	
d) Other vascular disease or diabetes of > 20 years' duration	1	2	
<b>THYROID DISORDERS</b>			
a) Simple goitre	1	1	
b) Hyperthyroid	1	1	
c) Hypothyroid	1	1	



Excess body weight has become a health problem around the world. Being overweight or obese may affect how well some birth control methods work to prevent pregnancy. Hormonal birth control includes pills, the skin patch, the vaginal ring, implants, injectables, and hormonal intrauterine contraception (IUC).

Until 4 August 2016, we did computer searches for studies of hormonal birth control among women who were overweight or obese. We looked for studies that compared overweight or obese women with women of normal weight or body mass index (BMI). The formula for BMI is weight (kg) / height (m)<sup>2</sup>. We included all study designs. For the original review, we wrote to investigators to find other studies we might have missed.

With 8 studies added in this update, we had 17 with a total of 63,813 women. We focus here on 12 studies with high, moderate, or low quality results. Most did not show more pregnancies for overweight or obese women. Two of five studies using birth control pills found differences between BMI groups. In one, overweight women had a higher pregnancy risk. The other found a lower pregnancy rate for obese women versus nonobese women. The second study also tested a new skin patch. Obese women in the patch group had a higher pregnancy rate. Of five implant studies, two showed differences among weight groups. They studied the older six-capsule implant. One

study showed a higher pregnancy rate in years 6 and 7 combined for women weighing 70 kg or more. The other reported pregnancy differences in year 5 among the lower weight groups only. Results for other methods of birth control did not show overweight or obesity related to pregnancy rate. Those methods included an injectable, hormonal IUC, and the two-rod and single-rod implants.

These studies generally did not show an association of BMI or weight with the effect of hormonal methods. We found few studies for most methods. Studies using BMI rather than weight can show whether body fat is related to how well birth control prevents pregnancy. The methods studied here work very well when used according to directions. The overall study quality was low for this review, especially in the older reports. However, many studies would have higher quality for their original purpose than for the comparisons here.

## Intrauterine devices

Owing to the contraceptive effect of IUDs occurring primarily via local actions on the uterus, there is no reason to think that IUDs would be less effective in obese women than in women of normal weight. There are few studies that evaluate differences in IUD contraceptive efficacy by weight. There are now two types of LNG-containing IUDs available in the USA. The more widely available device delivers 20 µg LNG/day for at least 5 years, and is likely to be effective for even longer. A newly-approved, slightly smaller IUD is intended to provide contraception for 3 years, with a lower release rate of LNG (14 µg/day). No data reporting differential efficacy by weight are available. The manufacturer reports that women with a BMI up to 55 kg/m<sup>2</sup> were enrolled in the clinical trial leading to US FDA approval, although the mean BMI was 25.3 kg/m<sup>2</sup> [12]. BMI was not reported for women who experienced the five pregnancies that occurred among 1432 participants in the first year of use.

An analysis of data from the Contraceptive CHOICE Project (a large, prospective study in St. Louis, MO, USA) that provided more than 9000 women with free contraception estimated the failure rate of the IUD (both the LNG-IUS and copper IUD) in obese and normal-weight women [13]. Over 4200 women received an IUD, the majority of whom selected the LNG-IUS [102]. A total of 12 pregnancies were observed among IUD users (five in normal weight, none in overweight and seven in obese women) over the course of 5985 woman-years of use. Failure rates for the IUD were less than one per 100 woman-years, and did not differ by BMI category. There are anecdotal reports of IUD insertion being more technically difficult in obese women, with theoretical concern for greater likelihood of expulsion, but published reports that address this issue are difficult to find.

Owing to its high efficacy, which is preserved across the BMI spectrum, intrauterine contraception is an excellent choice for obese women wishing to delay or avoid pregnancy.



NIH Public Access

Author Manuscript

*Womens Health (Lond Engl)*. Author manuscript; available in PMC 2014 July 02.

Published in final edited form as:

*Womens Health (Lond Engl)*. 2013 September ; 9(5): 453–466. doi:10.2217/whe.13.41.

## Obesity and hormonal contraceptive efficacy

Jennifer A Robinson, MD, MPH<sup>1</sup> and Anne E Burke, MD, MPH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology & Obstetrics, Johns Hopkins University Bayview Medical Center, 4940 Eastern Avenue, A Building, Room 121, Baltimore, MD 21224, USA

## Contraceptive implants

**Etonogestrel implant**—Prescribing information for the etonogestrel (ENG) implant indicates that serum ENG levels decline with increasing body weight [14]. Only one study directly measured the PK of the ENG contraceptive implant in obese women [15]. In comparing ENG concentrations in 13 obese women (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) to four normal-weight women and historical controls, the authors found an almost 50% lower ENG AUC in the obese women compared with normal-weight women. They also estimated that obese women would experience 40% lower ENG exposure over the life of the implant. While none of the obese women were projected to have an ENG level below that which is believed to reliably suppress ovulation (90 pg/ml) [16], this study raised concerns that the implant may not be effective for the full 3 years in obese women.

Women who weighed greater than 130% of ideal body weight were generally excluded from efficacy studies of the ENG implant. A postmarketing study of 923 women using the ENG implant included 134 women who weighed more than 70 kg. These women contributed 218 woman-years of contraceptive use (only 4 woman-years of use for women >90 kg), and the authors reported that method failure rates were low and not affected by body weight [17].

Researchers at the Contraceptive CHOICE Project also estimated the failure rate of the ENG implant in obese and normal-weight women [13]. There was one pregnancy observed in an obese participant during 1377 women-years of implant use, for a cumulative failure rate among obese women of 0.23 per 100 woman-years. There was no significant difference in failure rates between the implant groups for any BMI category.

Finally, a 2011 case series reported the experiences of three morbidly obese women who had an ENG implant placed 1–2 months prior to undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery [18]. Serum ENG concentrations were measured prior to surgery, and 3 and 6 months after surgery. Two out of three women had lower pre-operative ENG concentrations than normal-weight historical controls, and all three women's ENG serum concentrations decreased at 3 and 6 months postoperatively. While all three had levels sufficient to prevent ovulation, the authors also raised concerns that the lower concentrations may indicate a need to replace the implant sooner than the licensed 3 years.



## Obesity and hormonal contraceptive efficacy

Jennifer A Robinson, MD, MPH<sup>1</sup> and Anne E Burke, MD, MPH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology & Obstetrics, Johns Hopkins University Bayview Medical Center, 4940 Eastern Avenue, A Building, Room 121, Baltimore, MD 21224, USA

## Executive summary

### Pharmacokinetic implications: cause for concern?

- Obesity is a prevalent health problem and may affect the pharmacokinetics and efficacy of hormonal contraceptives.

### Efficacy of hormonal contraceptives among obese women

- Limited data suggest that long-acting reversible contraceptives methods (intrauterine devices and implants) retain excellent contraceptive efficacy in obese women.
- Oral contraceptives, the contraceptive patch and emergency contraceptive pills have been shown to have increased failure rates in obese women compared with normal-weight women. The risk of failure appears to be greatest in those women with the highest BMI ( $>35 \text{ kg/m}^2$ ).
- The use of any hormonal contraceptive is more effective at preventing pregnancy than using no method. Obese women should be offered a full range of contraceptive options with a candid discussion of each method's risks, benefits and alternatives.

## Conclusion

Obesity affects a continuously growing number of reproductive-aged women, and helping obese women manage their reproductive health is as important as with any chronic disease. Healthcare providers who understand how obesity may affect the efficacy of hormonal contraceptives will be better able to assist their patients in reproductive decision-making. As more obese women chose to undergo bariatric surgery, it will be important to investigate what effects, if any, such surgeries have on contraceptive efficacy. Providing effective contraception is also a crucial part of helping obese women undergo weight loss therapy. Increasing use of long-acting reversible contraception methods has the potential to avoid the PK and pharmacodynamics changes that accompany obesity while maximizing use of the most effective contraceptive methods



## Obesity and hormonal contraceptive efficacy

Jennifer A Robinson, MD, MPH<sup>1</sup> and Anne E Burke, MD, MPH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology & Obstetrics, Johns Hopkins University Bayview Medical Center, 4940 Eastern Avenue, A Building, Room 121, Baltimore, MD 21224, USA

## Future perspective

Obese women represent a population whose reproductive health is greatly affected by their weight, yet factors that influence contraceptive efficacy in this population are poorly understood. Research is beginning to focus on the best contraceptive methods for overweight and obese women. Elucidating the relationship between obesity and contraceptive efficacy should continue to be a focus of future research, and evaluation of new contraceptive methods should proactively include obese women.

Future directions should also include the integration of contraceptive provision into weight-loss programs. This will enable women to improve their health before undertaking the demands of pregnancy, and will also reduce their risk of obesity-related complications of pregnancy. Encouraging obese women to consider the most effective, reversible contraceptive methods maximizes their contraceptive and noncontraceptive benefits.

## Recommendations

With nearly one third of the United States population meeting the criteria for being overweight, there is still a tremendous need for more research on contraceptive efficacy among this population. Contraceptive trials should include more obese patients.<sup>44</sup> The National Institute of Health has recognized this need and has held a working group around this issue. As clinicians caring for this growing population, it is important that we continue to stay informed of the emerging literature regarding this important topic. Our key recommendations for the clinician managing the obesity and contraception are:

1. Educate obese patients about the obstetrical risk associated with obesity and discuss contraceptive options during weight optimization.
2. Review with all patients that the weight gain with contraception is typically the same as age related weight gain with a few exceptions.
3. Explain to obese patients that there is limited literature on the efficacy of contraceptive methods among obese women. Emphasize that even if there may be slightly less efficacy, it is still better to use a contraceptive than no contraceptive to prevent unintended pregnancy.
4. For patients who have undergone bariatric surgery, base your contraceptive method recommendations on the USMEC guidance. Specifically, avoid oral contraceptives among women who have malabsorptive procedures.
5. For women with BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, consider using ulipristal acetate as first line oral emergency contraceptive.

## NIH Public Access

### Author Manuscript

*Clin Obstet Gynecol.* Author manuscript; available in PMC 2015 September 01.

Published in final edited form as:

*Clin Obstet Gynecol.* 2014 September ; 57(3): 501–507. doi:10.1097/GRF.0000000000000047.

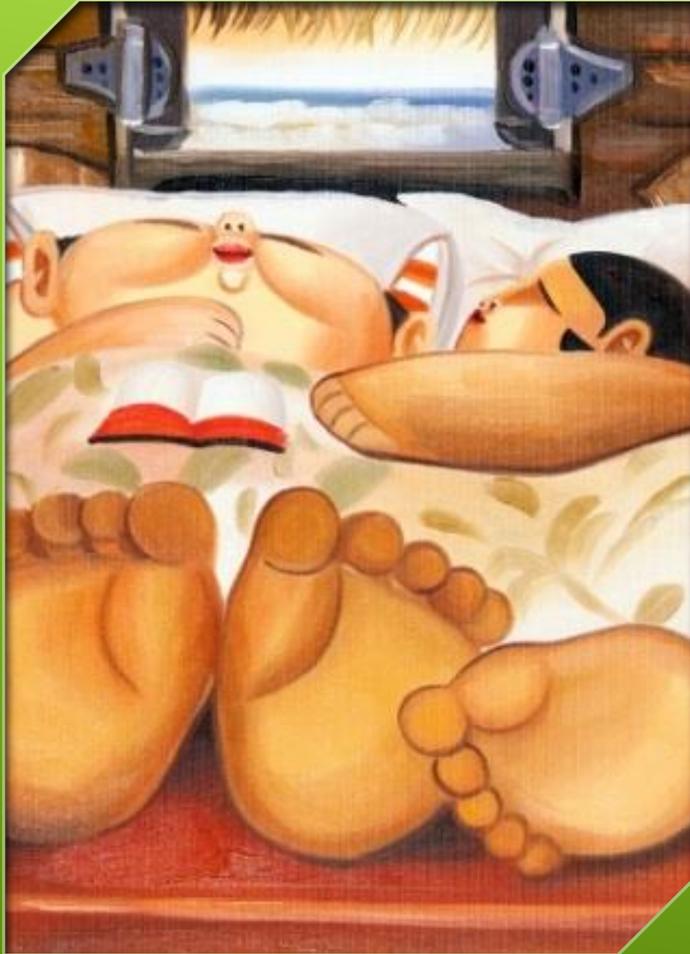
## OBESITY AND CONTRACEPTION

Sheila K Mody, M.D., M.P.H. and Michelle Han, M.D

University of California San Diego, Department of Reproductive Medicine, 200 West Arbor Drive, San Diego, California 92103

- ▶ NELLE DONNE OBESE ED IN SOVRAPPESO, LA CONTRACCEZIONE DOVREBBE RIVOLGERSI PRINCIPALMENTE VERSO I CONTRACCETTIVI A BASE DI SOLO PROGESTINICO ED A LUNGA DURATA D'AZIONE
- ▶ HANNO I MINORI EFFETTI COLLATERALI ED IL MINOR IMPATTO METABOLICO
- ▶ RICORDARE LA MINOR EFFICACIA A 3 ANNI DELL'IMPIANTO SOTTOCUTANEO

## CONCLUSIONI



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!