VATE UVATE UVATE UVATE UVATE UVATE

Dott.ssa Germana Gotti

Ostetricia e Ginecologia Cento Centro Salute Donna Azienda USL Ferrara



Dalla contraccezione.....

- Nel 1960 con l'uscita del primo COC (ENOVID, Searle) inizia l'era della contraccezione ormonale
- » Etinilestradiolo (EE) è l'estrogeno più utilizzato nei COC

TE USATE USATE USATE USATE USATE USATE USA

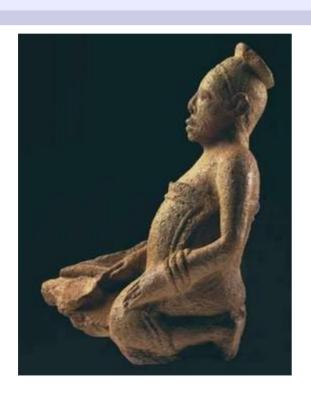
- Negli anni 2000 è stato affiancato da estrogeni naturali (17beta estradiolo e estradiolo valerato)
- Oggi disponibili molteplici progestinici con diversa potenza
- E cambiata anche la via di somministrazione fino ai LARC

De Leo et al, Personalizzazione della contraccezione Min Ginecol,2018;70(1):1-26

Dalla contraccezione...

	progesterone	levonorgestrel	gestodene	desogestrel	etonorgest rep	Clormadinone	drospiren one	dienogest	nomegestrol
Attività androgenica	NO	blanda	blanda	blanda	blanda	NO	NO	NO	NO
Attività antiandrogenica	blanda	NO	NO	NO	NO	SI SI	SI		NO
Attività antimineral corticoide	SI	NO	blanda	NO	NO	NO	SI	NO	NO

MATE WATE WATE WATE WATE WATE WATE



Gli androgeni sono una indispensabile componenente della fisiologia femminile. Questi ormoni costituiscono infatti i precursori degli estrogeni e partecipano direttamente a determinare i caratteri sessuali secondari e il comportamento sessuale della donna. Un eccesso di questi ormoni o comunque della loro azione biologica, cioè uno stato di iperandrogenismo, può tuttavia avere conseguenze negative rilevanti, che vanno ben oltre gli aspetti estetici e investono la sfera psichica, i rapporti sociali e la funzione riproduttiva, oltre a ripercuotersi anche sugli aspetti metabolici e, in epoche successive della vita, sul rischio cardiovascolare.

Castello R, Moghetti P, Diagnostica degli iperandrogenismi:cosa quando e perché, Simel.i

IPERANDROGENISMO: endocrinopatia più frequente nelle donne in età fertile (*prevalenza 10-20%*)

KIL UYATE UYATE UYATE UYATE UYATE UYATE UYATE U

da aumentata produzione di androgeni = **Secondario**

da aumentata "sensibilità" agli androgeni = **Primario**

IPERANDROGENISMO Secondario

2-5% da Iperfunzione Surrenalica



- Sindrome di Cushing (eccezionale)
- IPERPLASIA SURRENALICA CONGENITA da deficit enzimatico di 21 idrossilasi (>95% dei casi)
- forma classica (C.A.H.) con virilizzazione
- Sindrome Adreno-Genitale non classica (N.C.A.H.)
- NEOPLASIE ANDROGENO SECERNENTI (2/1000) surrenaliche ma anche ovariche

Speiser PW, Congenital adrenal hyperplasia due to steroic 21 hydroxilase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline.

IPERANDROGENISMO Secondario

90-95% da Sindrome dell'Ovaio Policistico PCOS *incidenza in aumento* nella popolazione = 5 -10%

TA U MONTA U MONTA U MONTA U MONTA U MONTA U MO

AUMENTANO ANDROSTENEDIONE E TESTOSTERONE

> Gennazzani et al, Gli stati iperaandrogenici, Boll Gin Endocrinol,2014;8:35-44

Tiffany TL Yau, Noel YH Ng, LP Cheung, Ronald CW Ma Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences Hong Kong Med J 2017:23:622–34

Consensus conferisce di Rotterdam 2003: diagnosi di PCOS se presenti almeno 2 criteri diagnostici su 3

VATE WATE WATE WATE WATE WATE WATE

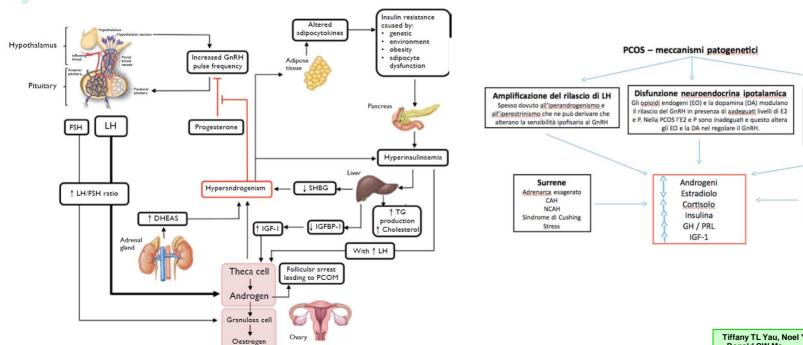
A) Iperandrogenismo
clinico e/o
laboratoristico
Acne / Irsutismo / Alopecia
e/o
Eccesso Testosterone tot. o DHEA
Rapporto LH/FSH >2
Iperinsulinemia

B) Alterazioni mestruali amenorrea oligomenorrea (<9 cicli/anno) anovulazione

C) Ovaio policistico **all'esame ecografico**10 o più cisti di diametro tra i 2 e i 10 mm
disposte perifericamente con volume ovarico > 7,5 cm2

Criteria	National Institutes of Health (1990) ⁶	Rotterdam (2003)— diagnosis established if 2 out of 3 criteria are met ⁷	Androgen Excess and PCOS Society (2009)— diagnosis requires hyperandrogenism with 1 of 2 remaining criteria ⁸
/perandrogenism • Acne or hirsutism or androgenic alopecia and/or Biochemical hyperandrogenism • Elevated serum androgen level (total testosterone or bioavailable testosterone or free testosterone)†	+	+/-	+
 -anovulation ≤8 Menstrual cycles per year, or frequent bleeding at intervals <21 days, or infrequent bleeding at intervals >35 days Mid-luteal progesterone documenting anovulation 	+	+/-	+/-
 >12 Follicles of 2-9 mm in diameter in at least one ovary (without a cyst or dominant follicle), and/or Ovarian volume >10 mL 	Not required	+/-	+/- Tiffany TL Yau, Noel YH CW Ma Polycystic ovary syndro reproductive syndrome wetabolic consequence Hong Kong Med J 2017:

DATE WATE WATE WATE WATE WATE WA



Peedback inappropriati
L'eccesso di androgeni e l'eccesso di conversione periferica di androgeni verso estrogeni (estrone) cambia il feedback sull'ipotalamo e l'ipofisi e questo cambia il rilascio delle gonadortopine, in specie l'FSH

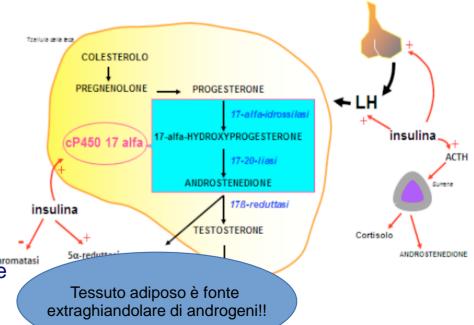
Dismetabolismo
Iperinsulinemia e insulino-resistenza
Sovrappeso / Obesità
Diabete

Tiffany TL Yau, Noel YH Ng, LP Cheung, Ronald CW Ma Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences Hong Kong Med J 2017;23:622–34

ATE U YOTE U YOTE U YOTE U YO

Iperinsulinismo:

- ovaio: aumenta attività cit.p450
 (con conseguente aumento di androgeni)
- fegato: diminuisce livelli SHBG
 (con conseguente aumento di androgeni liberi) e rialza IGF-BP1 con aumento dei livelli di IGF1 insulin-like
- surrene: aumenta sintesi androgeni
- tessuto periferico: diminuisce clearence androgeni e diminuisce aromatasi



DVATE UVATE UVATE UVATE UVATE UVATE UVATE UVA

Manifestazioni cutanee

irsutismo acne alopecia androgenetica

Disturbi della sfera riproduttiva

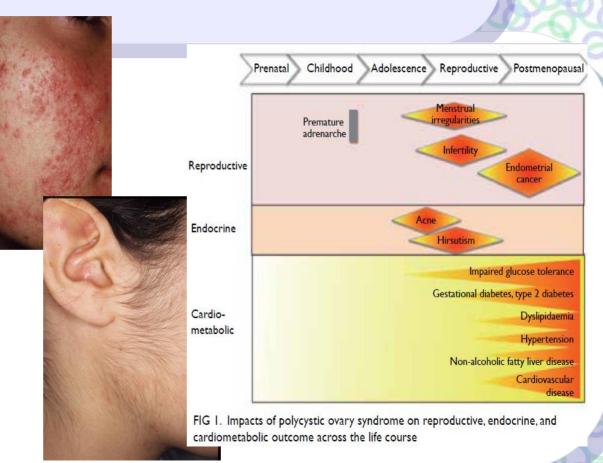
alterazioni del ciclo mestruale (oligo-amenorrea, metrorragie disfunzionali) infertilità

Disturbi metabolici

distribuzione centrale dell'adipe insulinoresistenza alterazioni del profilo lipidico

Virilizzazione

aumento masse muscolari calvizie bitemporale ipertrofia clitoridea atrofia mammaria abbassamento timbro della voce



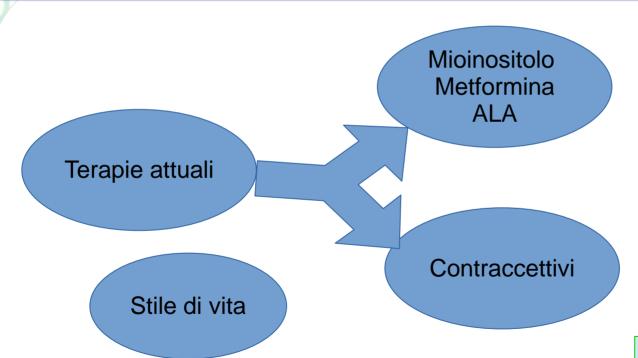
La terapia dell'iperandrogenismo necessita di un approccio multidisciplinare atto a migliorare la sintomatologia e a prevenire i rischi.

Prioritaria risulta essere la regolazione del ciclo mestruale

Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;327:951-3

Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update 2015;21:560-74

DATE WATE WATE WATE WATE WATE



Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;327:951-3

Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis.

Hum Reprod Update 2015;21:560-74

La contraccezione ormonale puó essere prescritta in modo sicuro dopo

- attenta raccolta anamnestica
- misurazione della pressione arteriosa

Ulteriori indagini ematochimiche, esame della mammella, pap test e screening per malattie sessualmente trasmissibili NON sono necessari

Non è necessario alcun tipo di esame di follow-up durante l'assunzione della pillola

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) World Health Organization 2016

ESCLUDERE CON L'ANAMNESI

condizioni che rendono inaccettabile il rischio

CONTROINDICAZIONI

- Ipertensione (sistolica ≥140 mmHg o d iastolica ≥90 mmHg)
- Étá ≥35 anni è fumatrice ≥15 sigarette al giorno
- Multipli fattori di rischio per patologie cardiovascolari (BMI elevato, etá avanzata, fumo, diabete, insuff.renale, dislipidemie...)
- Tromboembolismo venoso (episodi personali o familiari di TVP O embolia polm.)
- Mutazioni trombogeniche note
- Ischemie miocardiche note Storia di stroke
- Patologie cardiache (valvolari, ipert. polmonare, aritmie, storia di endocardite batt.)
- LES
- Emicrania con aura
- Cancro alla mammella

WHO-Medical eligibility criteria for contraceptive use

Guida all'uso dei farmaci 5 -2008» Ministero della Sanità

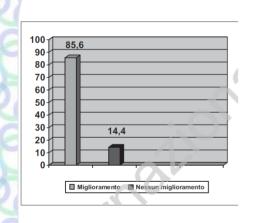
OC control 2016

principali Progestinici

- Levonorgestrel androgenico
- Desogestrel
- Gestodene
- Norgestimato
- Nomegestrolo
- Ciproterone
- Clormadinone
- Drospirenone
- Dienogest

antiandrogeni

debolmente androgenici

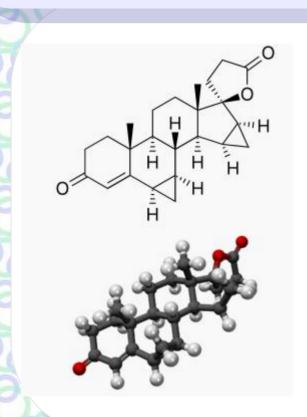


CLORMADINONE

Derivato del progesterone, possiede attività antiandrogenica sia legata a un aumento di SHBG sia a inibizione di $5\,\alpha$ reduttasi con diminuzione di DHT Ha un forte effetto progestinico e antiestrogenico

Si trova in associazione con EE 0.03 mg

Tomaselli, I. and Giuffrida, Lorena and Risoleti, E.V.I. and Garofalo, Giovanna and Valenti, Oriana and Napoli, Christian (2011) Efficacia, tollerabilità ed effetti antiandrogenici del trattamento con contraccettivo orale contenente etinilestradiolo 0.03 mg e clormadinone acetato 2 mg: la nostra esperienza. Giornale italiano di ostetricia e ginecologia, 33 (3), pp. 153-157

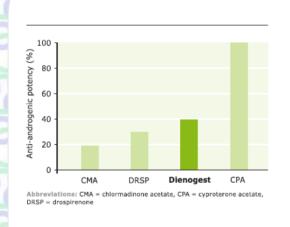


DROSPIRENONE

Derivato del 17^a spironolattone, possiede spiccata affinità per i recettori del progesterone con cui condivide attività antiandrogenica e antimineralcorticoide.

Come antagonista dell'aldosterone ha elevato potere natriuretico

Si trova in associazione con EE 0.02 e 0.03 mg (21/24 e 28 cp)



DIENOGEST

Derivato del nortestosterone possiede attività antiandrogenica senza interferire con SHBG ma non antiestrogenica (se non a livello endometriale)
Nessun impatto metabolico
Si trova in associazione con EE 0.03 mg e E2 valerato

Bartsch, V., & Römer, T. (2015). Gynaecologi cal uses of dienogest alone And in combination with oestrogens, J Med Drug Rev, 2015;5:1-31

אל ט אדוסאל ט אדוסאל ט אדוסאל ט אדא

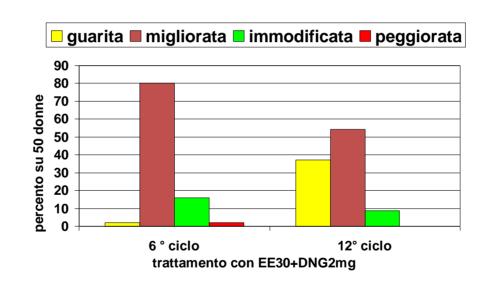
certa la **minore** azione antiandrogenica dell' estrogeno "naturale" rispetto all'EE per minor sintesi di SHBG epatica

Miglior azione antiandrogenica: EE + dienogest

Anna Maria Paoletti et al, L'estrogeno naturale nella contraccezione ormonale: rivoluzione o evoluzione? Bollettino di Ginecologia Endocrinologica, 2013;47:52 -19

TO DEPOSE U MONTO U MONTO U MONTO U MONTO U M

acne



Golbs s. et al, Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002, 24(10): 689-696 "Clinical Findings with the Oral Contraceptive Combination Ethinylestradiol/Dienogest in the Czech Republic"; studio di fase III di efficacia e sicurezza su 557 donne per 12 cicli di trattamento con l'associazione DNG/EE;

ALOKO PLOKO PLOKO PLOKO PLOKO PL

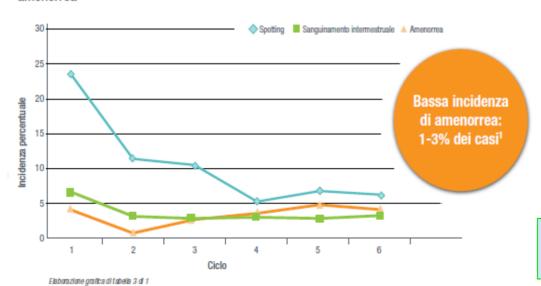
Questa associazione ha anche altri effetti benefici:

- controllo ideale del ciclo (no spotting no amenorrea)
- riduzione della menorragia
- tollerabilità e soddisfazione (no sintomi collaterali)
- nessun effetto sul profilo lipidico
- non aumento del rischio di tromboembolismo
- ridotto rischio arterioso

Date Wate Wate Wate Wate Wate Wa

- controllo ideale del ciclo (no spotting no amenorrea)

Andamento dell'incidenza di spotting, sanguinamento intermestruale e amenorrea¹

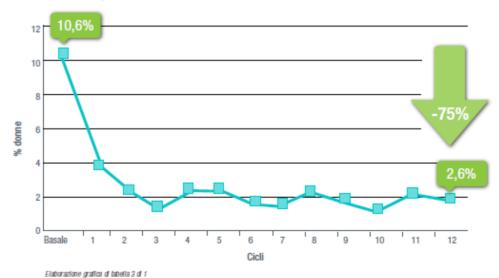


Wiegratz I et al. Contraception 2011; 84(2):133-43 "Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy"

SALD TRAKED STATE OF SALE OF S

- riduzione della menorragia

Andamento della percentuale di donne con flusso abbondante1



Wiegratz I et al. Contraception 2011; 84(2):133-43 "Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy"

SALD STOKE O SALD O SALD O SALD O SALD O SALD O SALD

- tollerabilità e soddisfazione

Wiegratz I et al. Contraception 2011; 84(2):133-43
"Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy

Zimmerman T et al. The Eur J Contracept Reprod Health Care 1999 ;4:155-64 "The efficacy and tolerability of Valette a postmarketing surveillance study"

N=16.267

EE 30 mcg/DNG 2mg

Most common adverse drug reactions during 6 months of treatment

or troutmont							
Adverse reaction	Number of reports	Incidence (% of all partecipants)					
breastpain	237	1,46					
Weight gain	181	1,11					
headache	160	0,98					
Nausea/vomiting	156	0,96					
migraine	92	0,57					
dysmenorrhea	57	0,35					
Reduced libido	51	0,31					
depression	46	0,28					
Non specific uterus pain	42	0,26					
Weight loss	36	0,22					

Zimmermann T. et al, The Eur J of Contraception and Reproductive Health Care 1999

T WATE WATE WATE WATE WATE WA

- nessun effetto sul metabolismo lipidico

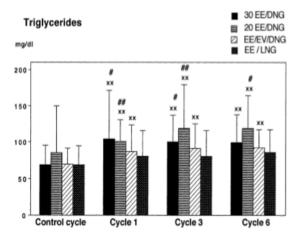


Fig. 1. Effect of the three DNG-containing oral contraceptives and of the EE/LNG combination on the plasma concentration of total TGs (xx p < 0.01 versus control cycle; $^{\#}$ p < 0.05 versus EE/LNG; $^{#\#}$ p < 0.01 versus EE/LNG).

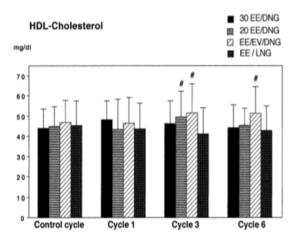


Fig. 2. Effect of the three DNG-containing OCs and of the combination of ethinyl estradiol and LNG on the plasma concentration of HDL-CH ($^{\pm}$ p < 0.05 versus EE/LNG).

Wiegratz I et al. Contraception 2002; 65:223-29 Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism

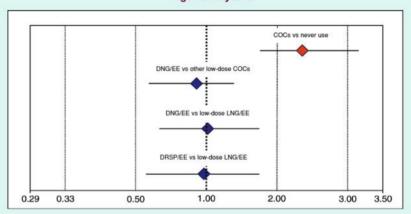
DATE WATE WATE WATE WATE WATE

non aumentato rischio di tromboembolismo

Dinger et al. 2010 Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study Downloaded from jfprhc.bmj.com on January 18, 2013 - Published by group.bmj.com

DNG and venous thromboembolism risk

N=680 cases N=2720 controls age 15-49 years



The risk of VTE for users of COCs containing dienogest is similar to that for users of COCs containing other progestogens.

OR 1.1(0,5-2,1) DNG/EE vs LNG/EE OR 0.6(0.3-1.5) DRSP/EE vs LNG/EE Dinger J, J Fam Plann Reprod Health Care 2010

TO WATE WATE WATE WATE WATE WA

- ridotto rischio arterioso

Wiegratz I et al. Contraception 2011; 84(2):133-43 "Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy"

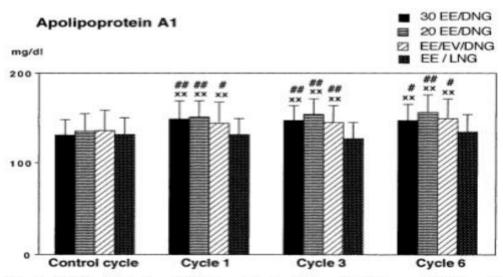
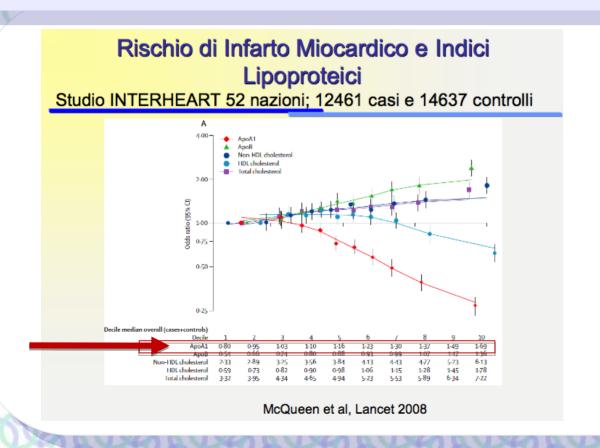


Fig. 4. Effect of the three DNG-containing OCs and of the combination of EE with LNG on the plasma concentration of Apo A-I (xx p < 0.01 versus control cycle; #p < 0.05 versus EE/LNG; ## p < 0.01 versus EE/LNG).

DALE O NOTE O NOTE O NOTE O NOTE O NOTE O



- Apo A1: si associa a HDL
- Apo B: si associa a VLDL e LDL

TO THE CONTRACT OF THE CONTRAC



Il corretto counselling consente di trovare la soluzione ottimale per ogni donna

...grazie dell'attenzione