



## A.G.E.O. E GLI ESPERTI

le nostre domande e le  
loro risposte

P  
R  
O  
G  
R  
A  
M  
M  
A



FIRENZE  
25 - 26 OTTOBRE 2019

**Uso della contraccezione  
off-label**

Quando l'uso della  
contraccezione ormonale  
è off label

Contracezione come  
terapia ?

Prof. V .Bruni , Firenze

## Benefici non contraccettivi della contraccezione ormonale

### Ormonale combinata

- **Flussi mestruali abbondanti;** in particolare «menarca metrorragico»

Dismenorrea primaria e secondaria

- **Dolore pelvico da endometriosi (e adenomiosi )**

- **Segni di iperandrogenismo**

Sindrome premenstruale

Disturbo disforico premenstruale

Terapia ormonale sostitutiva

### Progestinico : ING IUS , per os

- **Flussi mestruali abbondanti**

Dismenorrea primaria e secondaria

- **Dolore pelvico da endometriosi e adenomiosi**

↓lesioni adenomiosi ,endometriosi

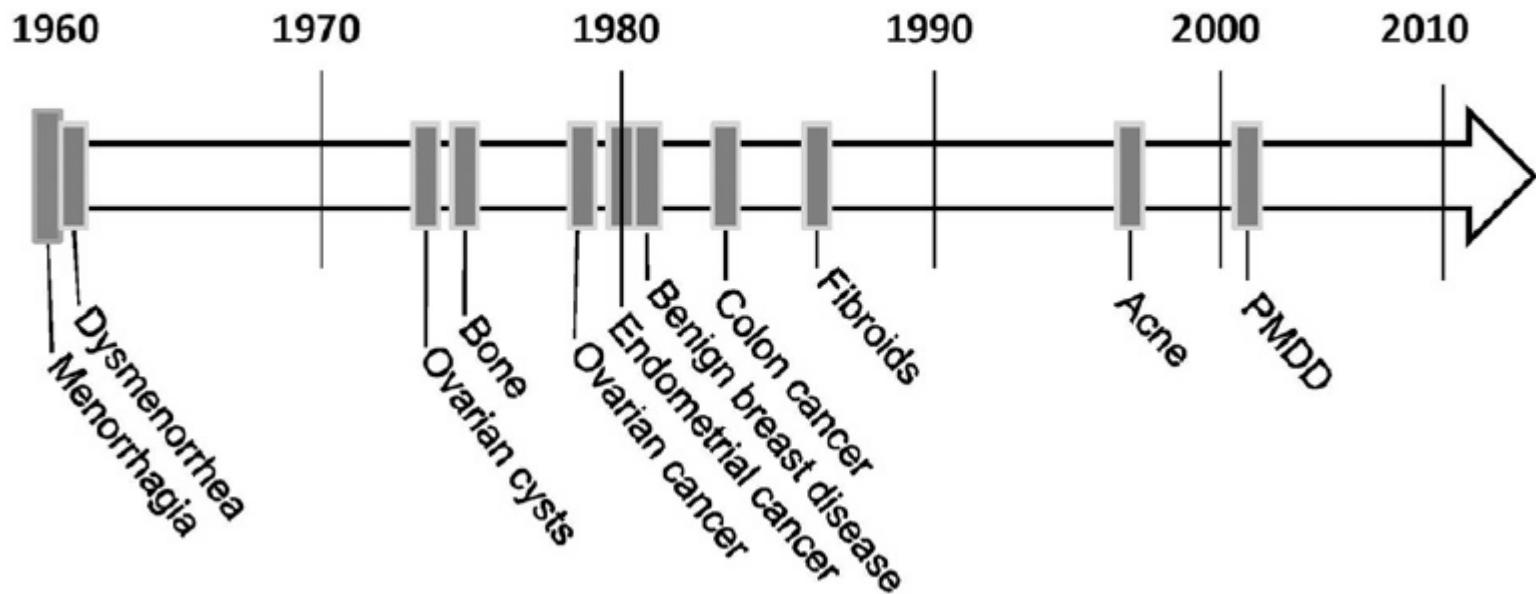
- **Iperplasia endometriale**

- Terapia ormonale sostitutiva se supplementazione con estrogeno  
( vedi Progestinico intracavitario  
+17beta estradiolo )

I regimi estesi nella patologia catameniale  
e non solo

## Combined oral hormonal contraceptives

### Identification of non contraceptive effects



Maguire. Noncontraceptive health benefits. Am J Obstet Gynecol 2011.

**Flussi mestruali abbondanti**

**Flussi mestruali abbondanti**

**Quando il menarca è «emorragico»**

Rapida emostasi ormonale con COC con Etinilestradiolo

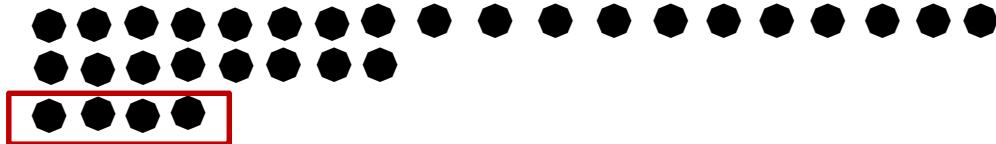
Dopo esclusione di patologia organica



## I cicli mestruali emorragici al debutto menarcale

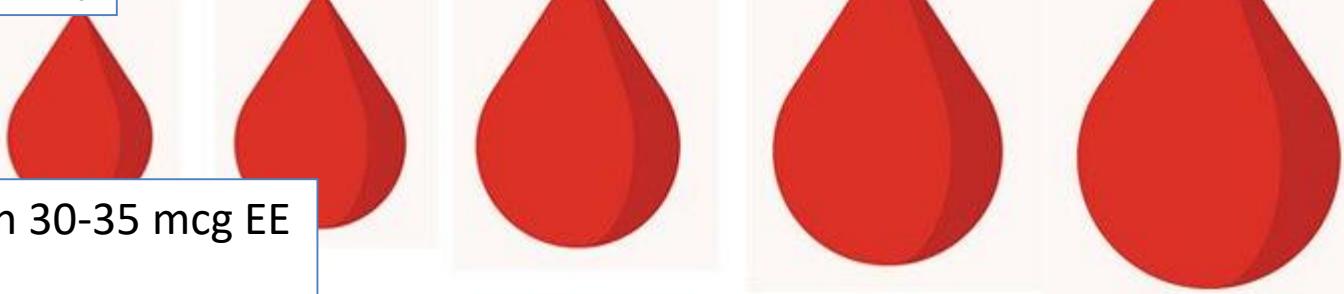
Se non vi sono contro-indicazioni ,  
**Rapida emostasi ormonale con COC con Etinilestradiolo**

- Inizio con 2 -3 compresse die ( generalmente sufficienti 2cps da 20 mcg di EE )  
fino a cessazione della perdita ematica;
- Protrarre terapia fino a recupero crasi ematica



## **Heavy flow (Hb 8-10 g/dL )**

LJ Beniamins 2009  
J of Pediatric Health Care



OCP monophasic with 30-35 mcg EE  
3-4 times a day

**Orthostatic hypotension or  
Hb < 8 g/ dL**

OCP monophasic  
4-3-2-1 regime

J P Wilkinson ,RA Kadir J Pediatr. Adol .Gynecol 2010

**Heavy menstrual bleeding**

Maybin et All 2016  
Am.J Obstet Gynecol

OCP monophasic 20-30 mcg EE  
3-2-1 regime until Hb 11g/dl

**Acute abnormal uterine  
bleeding**

Bradley et All 2016  
J of Obstetrics and Gynecology

OCP monophasic with 35 mcg EE  
3 times a day

**Heavy menstrual bleeding**

Haamid F.et Al 2017  
J Pediatr Adol Gynecol

OCP monophasic with  
50 mcg EE every 6 hours  
30-35 mcg EE every 6 hours



I cicli mestruali emorragici al debutto menarcale

L'uso dei COC con EE è off-label



## **Cicli mestruali costantemente abbondanti su base disfunzionale o per difetti emostasi**

Contracezzi ormonali  
combinati

Contracezzi ormonali  
con Progestinico intracavitario

Quali contraccettivi ?

LNG IUS 20

## **Cicli mestruali costantemente abbondanti su base disfunzionale o per difetti emostasi**

Contraccettivi ormonali  
combinati

Quali contraccettivi ormonali combinati ?

Associazioni con Etnilestradiolo

Associazione con Estradiolo valerato /Dienogest

Associazioni con Etinilestradiolo

**Early anecdotal evidence strongly supported the impact of COCs on reducing menstrual bleeding volumes and unscheduled bleeding.**

Bahamondes L et Al 2015  
Hum . Reprod . Update

Efficaci , ma off-Label



**Una recente revisione Cochrane ([Lethaby A et Al 2019](#) ) su 8 RCT comprensivi di 805 pazienti trova una risposta al trattamento nel 3% delle donne trattate con solo placebo , nel 12-77 % nelle donne con contracccezione ormonale combinata.**

**Con impiego di E2V /Dienogest si riporta una riduzione dell' 88% dal 2° ciclo di trattamento**



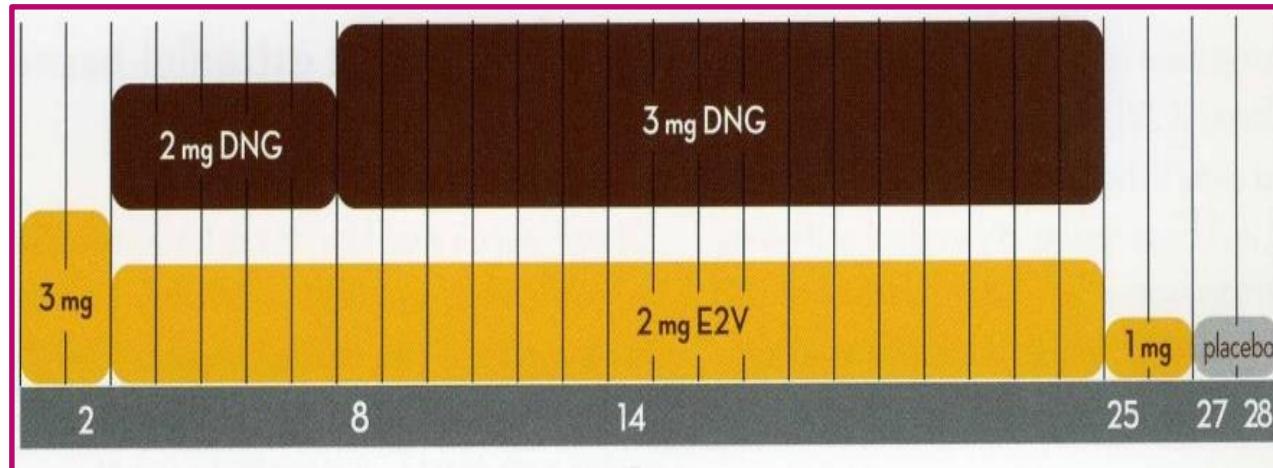
Dienogest /  
E2 V

Associazione E2 V / Dienogest efficace nel trattamento flussi mestruali abbondanti

Fraser et al. 2009; Jensen et al. Fertil Steril 2009



«Trattamento dei flussi mestruali abbondanti,  
in assenza di patologia organica,  
in donne che desiderano ricorrere alla contraccezione orale»



# Dienogest / E2 V

19 Nortestosterone derivato con  
Gruppo etinile sostituito da  
Gruppo cianometilico in 17 $\alpha$

Breve emivita (11h)

Alta biodisponibilità per os

Moderata attività  
antigonadotropa

**Importante effetto  
Progestazionale su endometrio**

Attività Anti-androgenica

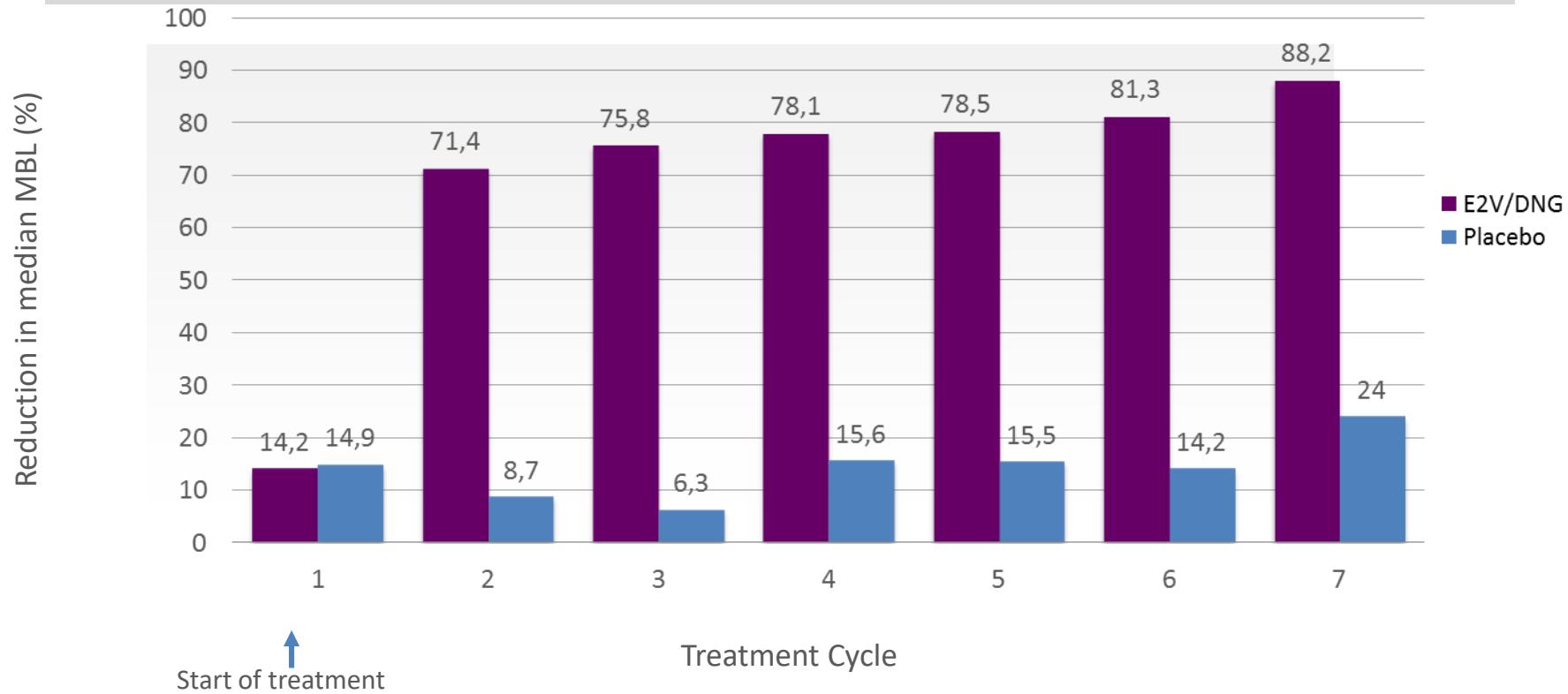
- ↓ PGE2
- ↓ Aromatase activity
- ↓ COX-2
- ↓ TNF $\alpha$

- ↓ Cell proliferation
- ↓ Angiogenesis
- ↓ Inflammation
- ↑ Apoptosis

There is a significant, rapid reduction in median MBL with E2V/DNG compared with placebo<sup>1</sup>

1. Fraser IS, et al. *Eur J Contraception Reprod Health Care* 2011;16:258-269.

Reduction in median MBL per treatment cycle: pooled E2V/DNG HMB trials data<sup>1</sup>



Risposta eccellente in termini di ↓ flusso mestruale  
Dopo il 2° ciclo di trattamento

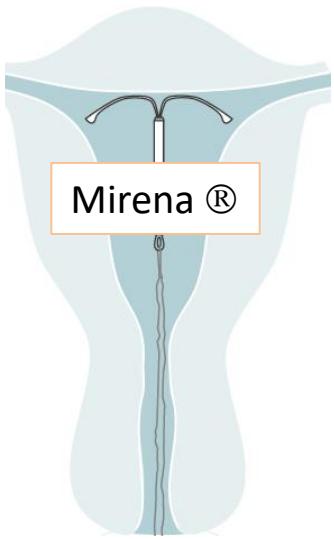
Per rapida emostasi ormonale usare associazioni con Etinilestradiolo



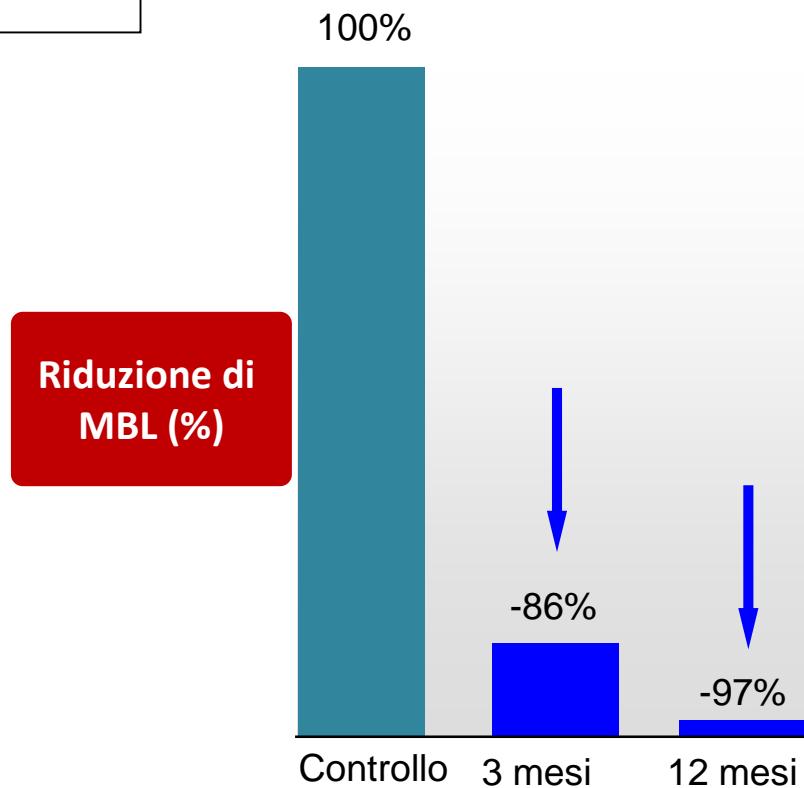
**Cicli mestruali costantemente abbondanti  
su base disfunzionale  
o per difetti emostasi**

Contraccettivi ormonali  
con Progestinico intracavitario

LNG IUS 20



- Atrofia endometriale
- Riduzione numero e dimensione ghiandole endometriali
- Decidualizzazione stroma
- Aumento apoptosi cellulare





Mirena è usato per la contraccezione (prevenzione del concepimento),

**la menorrhagia idiopatica** (perdita eccessiva di sangue durante la mestruazione) e per

**la protezione dall'iperplasia endometriale**  
(crescita eccessiva della mucosa dell'utero) **durante la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni.**

Il Mirena non è registrato per difetti emostasi



Contracezione  
Ormonale combinata

**Endometriosi**

**Adenomiosi**

Contracezione  
Con solo Progestinico

Endometriosi  
Adenomiosi

## Contracezione Ormonale combinata



**Requisiti dell'uso *off-label* di un farmaco**  
(secondo la Legge 94/98)

- Informazione e consenso informato del paziente
- Assenza di terapie alternative
- Efficacia dimostrata nella letteratura scientifica

## COC in endometriosi : razionale d'uso

Blocco ovulazione

- ↓ esposizione impianti endometriosici a fattori di crescita del liquido follicolare
- ↓ quantità flusso mestruale,
- ↓ attività contrattile uterina
- ↓ sanguinamento in focolai tessuto endometriosico ectopici ed eutopici

Azione su endometrio :

Pseudo-decidualizzazione ⇒ atrofia

Effetto antiproliferativo



- ↓ Sintesi proteine anti-apoptotiche (bcl-2 e bcl-xl)
- ↓ Sintesi proteine pro-apoptotiche (bid, bad, bak e bax)
- ↓ Attività aromatasica in impianti endometriosici

Effetto anti-infiammatorio

- ↓ Chemokine,
- ↓ Matrix metallo proteinasi, Cox2, Citochine

## Dolore

**Efficacia in ↓sintomatologia associata a endometriosi  
Preferibili regimi 24+4 o 26+2  
o regime esteso se non risposta al trattamento**



**No differenze tra vari contraccettivi orali combinati ;  
Consigliabile uso di preparazioni a minor dosaggio di estrogeno  
Per prevenire la proliferazione endometriale**

**Controllo long-term del dolore in circa 2/3 delle donne sintomatiche**

«Clinicians can consider prescribing a combined hormonal contraceptive as it reduces endometriosis –associated dyspareunia, dysmenorrhea and non menstrual pain»

**Livello di  
Evidenza B**

## Protezione

**potenziale effetto protettivo In corso d'uso**

**RR: 0.63 (95% CI, 0.47 – 0.85)**

## Prevenzione insorgenza

**No dimostrata prevenzione  
su insorgenza della patologia.**

**RR: 1.21 (95% CI, 0.94 – 1.56)**

## Prevenzione ricorrenza

**Uso postoperatorio :  
dimostrato ↓ rischio ricorrenza  
Per uso> 6 mesi**



Vercellini et Al. 2008  
Takamura M. et Al 2009  
Seracchioli et Al 2010  
Muzii et al 2011 ( regime esteso )  
Koga et Al 2013

## COC in adenomiosi

No studi per valutazione reale efficacia COC in adenomiosi

Vercellini et Al 2016

Risoluzione dismenorrea e dolore pelvico cronico

Controllo sanguinamento

Vannuccini et Al 2018

Regressione adenomiosi valutata in MRI con uso COC per 3 anni in adolescenti con dolore pelvico cronico

R. Mansouri et Al 2015

**Endometriosi**

**Adenomiosi**

**Contracezione con solo Progestinico**



# Progestinici in endometriosi e adenomiosi: razionale d'uso in

## Endometriosi

Alterata biosintesi steroidi

↑ ER β

↑ Attività aromatasi

Alterazioni mediatori sanguini  
HOXA10 ,FOX01,NFkB.

Deficit di 17 $\beta$  OH deidrogenasi

Neoangiogenesi

Risposta infiammatoria

## Adenomiosi

estrogeni nella patogenesi

ER β

ant ER α polymorphisms

azione locale estrogeni per la aromatasi

Progesterone nella patogenesi

PR β

risposta al Progesterone

↓ cell proliferation

↑ cell differentiation

↓ bleeding

Anti-inflammatory effect

↑ apoptosis

Anti-angiogenic effect

↓ uterine contractility

## POP ( Desogestrel 75 mg ) in endometriosi



Robert L et Al 2014

Desogestrel only contraceptive pill versus sequential vaginal ring  
In recto-vaginal endometriosis ...

Tanmahasamut P et al 2017

Postoperative desogestrel for pelvic endometriosis  
–related pain

Buggio L , Somigliana E .....Vercellini P  
2017

Oral and depot progestin therapy for  
endometriosis: towards a personalized medicine.

## Injectable Progestins

DMPA vs COC ; endpoint dolore ; efficaci  
( 80 paz.)

Vercellini et al., 1996

DMPA vs leuprorelina; endpoint dolore ; efficaci  
( 274 paz.) problemi ipoestrogenismo in GnRHA

Schlaff et al., 2006

DMPA vs leuprorelina; endpoint dolore ; efficaci  
( 300 paz.) problemi ipoestrogenismo in GnRHA

Crosignani et al., 2006

DMPA vs Impianto sc ; endpoint dolore ; efficaci  
(41 paz.)

Walch, 2009

DMPA vs Lng IUD; endpoint dolore ; efficaci  
(30 paz.;chir.conservativa)

Walch, 2009

DMPA vs COC; endpoint dolore ; efficaci  
(84 paz.;chir.conservativa)

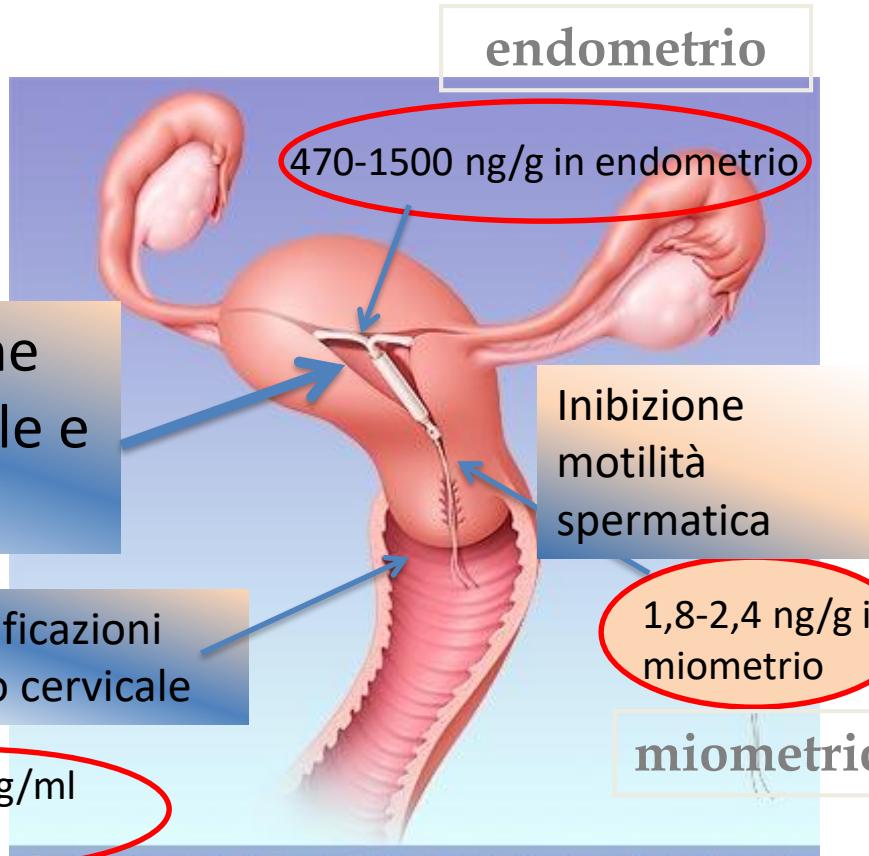
(Cheewadhanarak et al., 2012

## Lng in dispositivo intrauterino ( Lng IUS )

Alte concentrazioni di LNG direttamente sull'organo bersaglio



Soppressione endometriale e atrofia



contenuto totale LNG 52 mg  
Rilascia 20 mcg LNG / 24 ore nell'organo bersaglio  
Concentraz. plasma 150pg/mL  
Durata d'uso: 5 anni

**Rapido assorbimento**  
Lng reperibile nel plasma già dopo 15 minuti dall'inserzione  
Concentrazioni plasmatiche massime entro poche ore

## Lng IUS

Concentrazioni  
Lng endometrio

**470 - 1500 ng/g**

Endometrio : Spessore uniformemente ridotto : **(quadro di atrofia )**

↓↓ numero e dimensione ghiandole endometriali,

↑ decidualizzazione stroma,

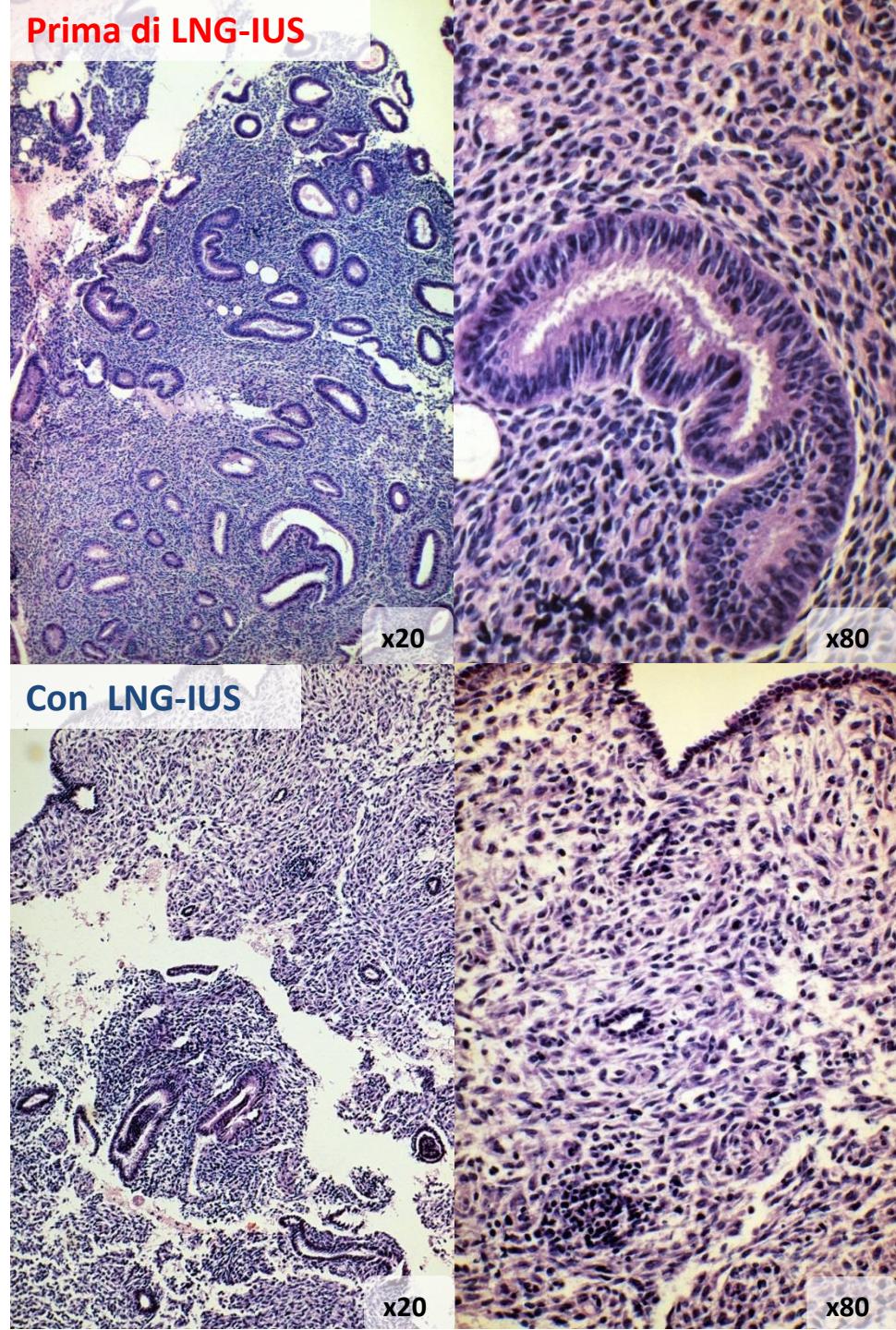
↑↑ apoptosi cellulare

Miometrio 1,8-2,4 ng/g

Plasma 0,1- 0,2 ng/ml

Nanogrammo 1 = Picogrammo 1000

Prima di LNG-IUS



## LNG IUS in endometriosi : studi recenti

.....

Heikinheimo O., Gemzell-Danielsson K. , 2012

Emerging indications

Yoost J et Al 2012

Adolescents

Bayer LL, Hillard PJ. 2013

Adolescents

Lan S et Al 2013

Postoperative LNG IUS vs GnRHa

Cho S et Al 2014

Postoperative LNG IUS vs COC

Yamaguti EM et Al 2014

Haemostasis LNG IUS vs GnRHa

Kim ML et Al 2016

Prevention of endometrioma recurrence

Middleton LJ et Al 2017

Caso controllo :LARC / no LARC



## segue LNG IUS in endometriosi : studi recenti

Sabbioni L, Petraglia F, Luisi S . 2017

Review

Kim MK et Al 2018

LNG IUS after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment for Preventing Endometriotic Cyst Recurrence

Taneja A et Al 2018

LNG IUS vs Danazol (600 mg ,oral ,once daily.)

Yucel N et Al 2018

LNG IUS in suspected endometriosis ; quality of life

Sinning KM et Al

LNG IUS in nulliparous adolescents

Sauvan M et Al 2018

LNG IUS in management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines].

Geoffron S et Al 2018

LNG IUS in management of pain and endometriotic lesions recurrence. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines

Song SY et Al 2018

LNG IUS as a postoperative maintenance therapy

Lee et Al 2018

LNG IUS versus Dienogest after laparoscopic surgery for endometriosis.

## Etonogestrel implant in endometriosis



Etonogestrel ( 68 mg ) in  
subdermal implant

### Release rate

60-70 mcg/day in week 5-6  
35-45 mcg at the end of the first year  
30-40 mcg at the end of the second year  
20-30 mcg at the end of the third year

Sansone A et Al 2018

Quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis:

Marghato D et Al 2018

ENG contraceptive implant versus 52 mg LNG-IUS

Carvalho N et Al 2018

ENG contraceptive implant versus 52 mg LNG-IUS  
(randomized clinical trial )

Adenomiosi

Contracezione  
Col solo Progestinico



# Adenomyosis and intrauterine progestin (LNG-IUS)

Effective and long-term method in alleviating **dysmenorrhea**

Sheng J et al, Contraception 2009

Radizinsky VE et Al 2016

Lin CY et Al 2018

Significant and safe relief from adenomyosis-associated **menorrhagia**

LiL et Al 2016

Significant increase in hemoglobin, hematocrit and serum **ferritin**

Fedele L. et al. Fertil Steril 1997

Significant and comparable improvement in health-related quality of life to hysterectomy, with superior effects on psychological and social life

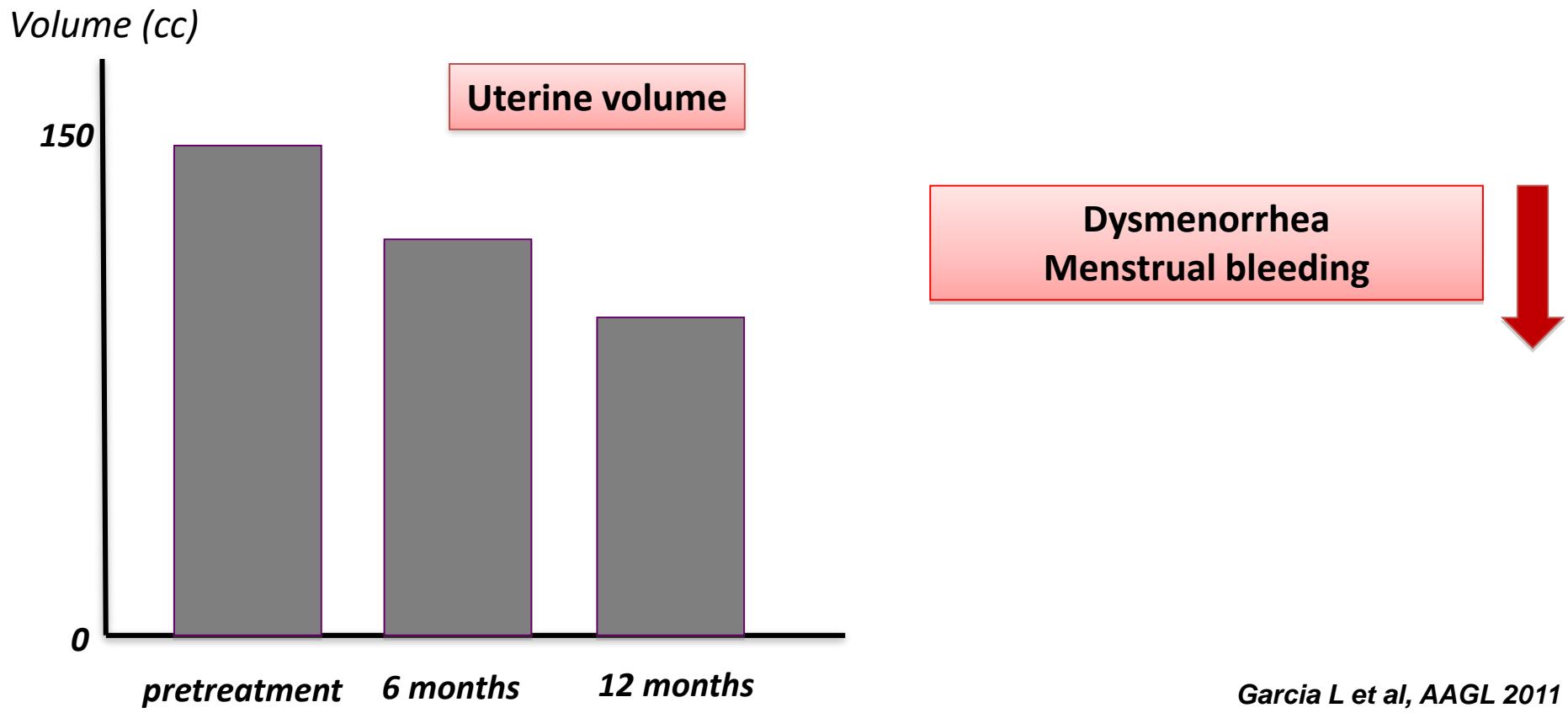
Ozdegirmenci O. et al, Fertil Steril 2011

Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial.

Sahaban et Al ,Contraception 2015

## Adenomyosis and intrauterine progestin (LNG-IUD)

- Direct progestogenic effect on ectopic adenomyosis foci
- Decidualization and atrophy of the eutopic endometrium



Garcia L et al, AAGL 2011  
Ozdegirmenci O. et al, Fertil Steril 2011  
Cho S et al, Am j Obstet Gynecol 2008

## Iperplasia endometriale : LNG IUS



Agenzia Italiana del  
Farmaco

**SI**

Prevenzione  
In corso di TOS



Trattamento  
Iperplasia



## Protezione endometrio in corso di estrogeno terapia in post-menopausa

Raudaskoski et al., 1995

.....

Depypere H, Inki P .2015

Wildemeersch D.2016



## Protezione endometrio in corso trattamento con Tamoxifene per Ca mammella

Shi Q et Al . 2014

Fu Y ,Zhuang Z. 2014

Dominik S et Al 2015

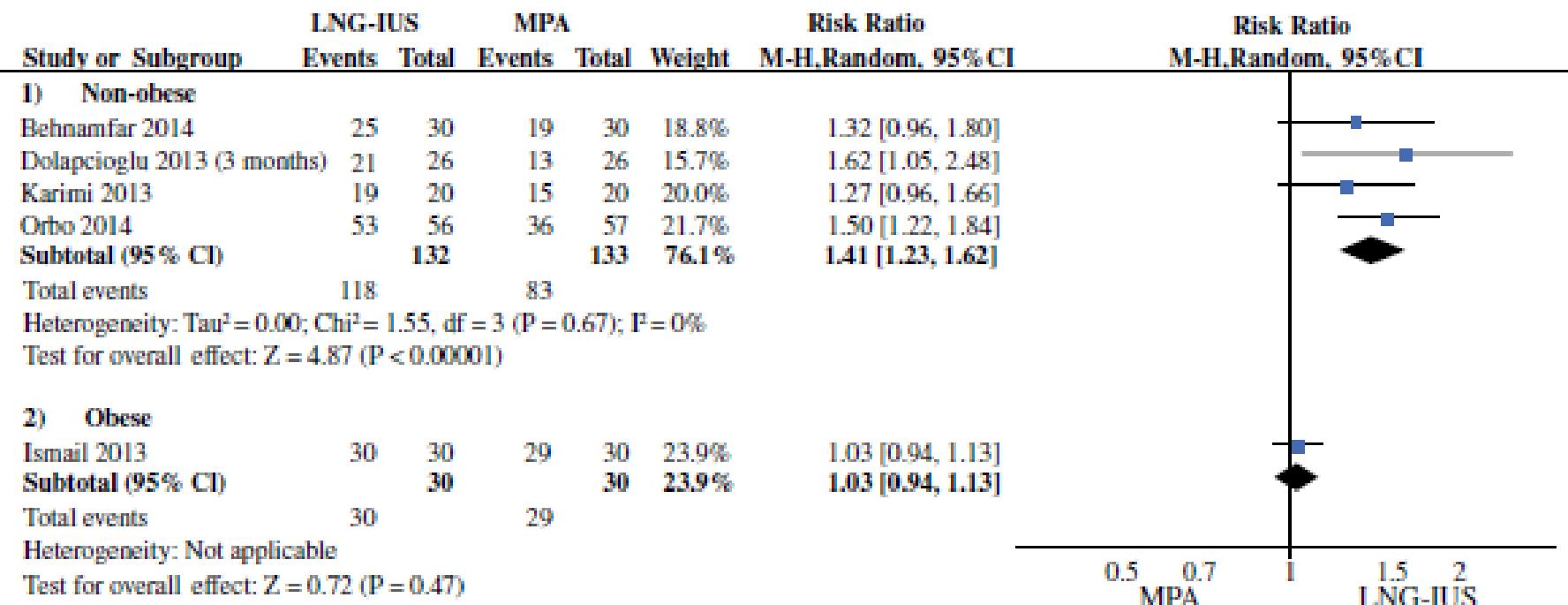


# Endometrial Hyperplasia Therapy: A Meta-Analysis

Jin-Sung Yuk et al  
2017

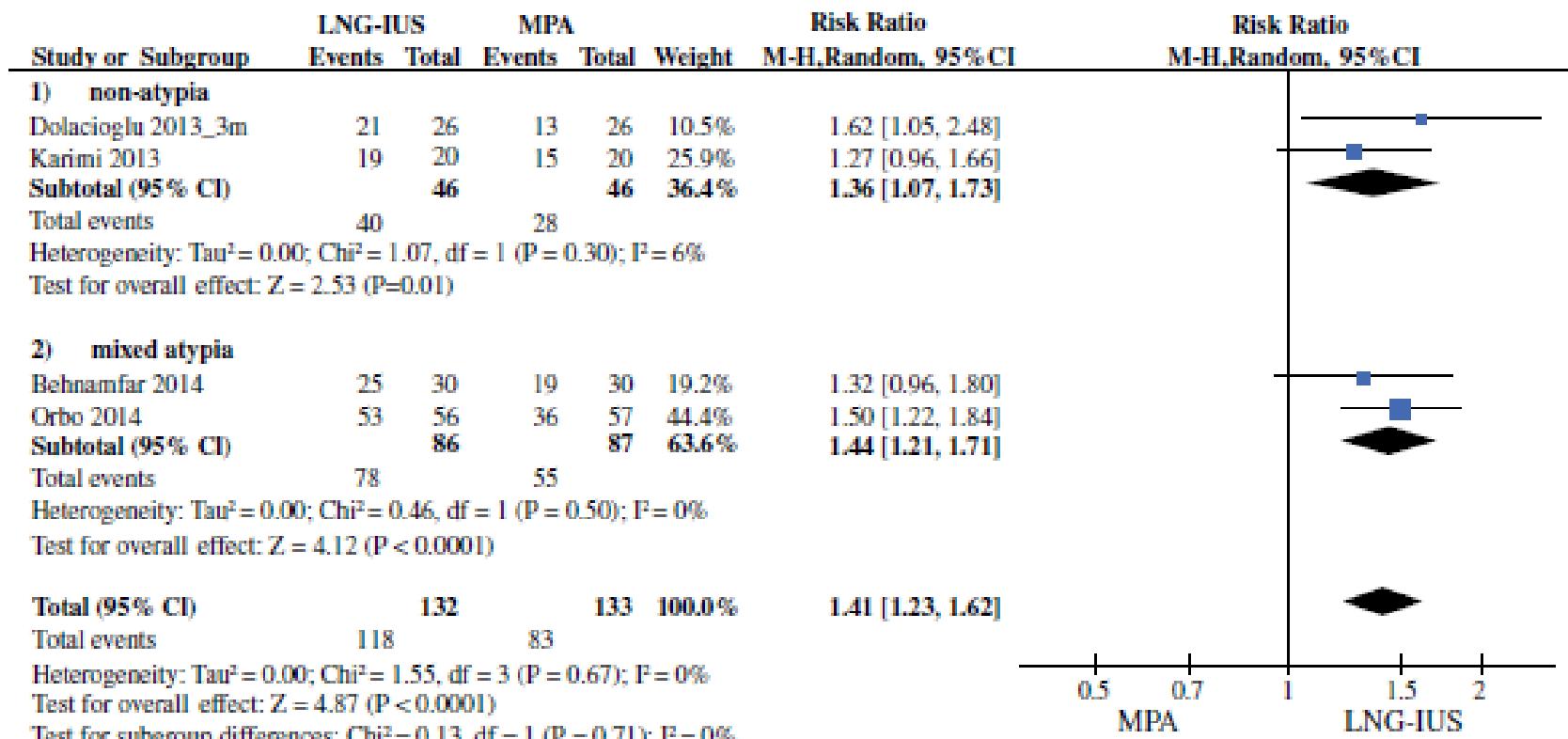
## LNG-IUS) versus MPA: regression rate for 2 subgroups

### 1) non- obese (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> ) ; 2 )obese



LNG-IUS) versus MPA: regression rate for 2 subgroups according to histology in the non-obese group.

(1) Non atypical endometrial hyperplasia. (2) Mixed endometrial hyperplasia (non-atypical and atypical endometrial hyperplasia)



## Lng IUS 20 in Iperplasia endometriale

### Terapia ?

#### Iperplasia endometriale senza atipie :

.....

Abu Hashim et Al, 2013 , 2015

Kim and Seong , 2013

El Behery MM et Al ,2015

Kim et Al ,2016

Orbo et Al 2016

.....

#### Iperplasia endometriale con atipie :

.....

Scarselli et Al 2011(tipica ed atipica)

Luo et Al 2013 (*The Cochrane Library*)

Yoost et Al 2013 ( adolescenza case report)

Ismail et Al, 2013

Gallos et al 2013(trattamento)

Gallos et al 2013 (predittività risposta in soggetto  
con scarsa espressione ER e PR)

Kim M K et Al 2015 , 2016

Preparazione endometrio  
per fecondazione assistita  
in paz. PCOS con iperplasia endom.

Bian J et Al 2015

## Lng IUS 20 in Iperplasia endometriale

### Terapia ?

#### Iperplasia endometriale senza atipie :

.....

Abu Hashim et Al, 2013 , 2015

Kim and Seong , 2013

#### ● Alto grado regressione con LNG IUS

3°- 6° mese (El Behery MM et Al ,2015)

3°- 6°- 12° mese (Kim et Al ,2016)

3°- 6°- 12°- 24 mese (Abu Hashim et Al 2015 )

#### ● Miglior risposta rispetto a Progestinico per os

#### ● Relapse al controllo istologico nel 41% casi

dopo 24 mesi dalla sospensione della terapia,  
protratta per 6 mesi

( 153 casi , 30-70 anni ; risultati sovrapponibili  
anche in trattate con MAP 10 mg-10gg /mese  
o MAP 10mg/die /6 mesi )

#### Iperplasia endometriale con atipie :

.....

Scarselli et Al 2011(tipica ed atipica)

Luo et Al 2013 (*The Cochrane Library* )

Voest et Al 2013 ( adolescenza case report)

et Al, 2013

t al 2013(trattamento)

t al 2013 (predittività risposta in soggetti)

scarsa espressione ER e PR)

X et Al 2015 , 2016

Clin Obes. 2017 Feb;7(1):54-57

**Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia.**

van der Meer AC<sup>1</sup>, Hanna LS<sup>2</sup>

**“This report highlights the need for patients and clinicians to remain vigilant to the early warning signs of developing endometrial cancer, especially in those at an increased risk secondary to obesity”**

## Iperandrogenismo , PCOS

Ipertricosi ⇒ **irsutismo**  
**Alopecia, segni di virilizzazione**  
**(modificazioni timbro voce e ipertrofia clitoride )**

Prevenzione Ca endometrio

**Cute grassa  
Seborrea  
Acne**



In Italia solo l'associazione EE 30 /Dienogest 2mg

può essere usata come contraccettivo orale e per il trattamento dell'acne moderata

se i trattamenti topici o gli antibiotici orali si sono dimostrati inefficaci.

( vedi comunicazione EMA su Dienogest /etinilestradiolo del 27 gennaio 2017 )

**L'associazione EE 35mcg / CPA 2mg (Diane® ), non disponibile in Usa, è registrata per il trattamento di malattie dermatologiche androgeno-dipendenti nella donna quali:**

- forme conclamate di acne di ogni tipo, con seborrea e manifestazioni infiammatorie e nodulari (acne papulopustolosa, acne nodulocistica);
- alopecia androgenetica;
- irtsutismo .

Per il trattamento dell'acne, si raccomanda l'utilizzo del Diane® esclusivamente dopo il fallimento della terapia topica o antibiotica via sistemica.

 Sebbene Diane abbia anche effetto contraccettivo, non puo' essere prescritto a tali fini.®.



USA

**Negli USA la FDA ha approvato 4 associazioni con**

- norgestimate in combinazione trifasica
- norethindrone acetato
- drospirenone in regime 24+4
- drospirenone addizionato di acido folico



Francia

**Secondo le Linee guida francesi ( Le Cleach et Al ,2017 )  
le associazioni estroprogestiniche trovano indicazione  
nel trattamento dell'acne solo quando è richiesta  
una contraccuzione .**

In questo caso l'associazione andrà valutata in termini  
di rapporto costi=benefici.

# Progestinici in contraccezione per iperandrogenismo: razionale d'uso

## ( vedi diagnostiche differenziali ) : razionale d'uso

### Estroprogestinici

- Soppressione produzione ovarica androgeni
- ↑SHBG
- Blocco 5α reduttasi
- **Antagonismo per recettori androgenici**

#### I progestinici ad azione antiandrogenica o non androgenica nelle associazioni EP

Ciproterone acetato

CPA 2 mg /  
EE 35 mcg  
21+7

Ampio uso  
In associazioni  
Sequenziali  
Con E2  
E2 V  
EE

Emivita 50 ore

Drospirenone

DRSP 3mg  
EE 30 mcg  
21+7

DRSP 3mg  
EE 20 mcg  
21+7  
24+4  
Regime esteso  
Regime flessibile

Emivita 30 ore

Dienogest

Dienc  
2+5+17+2

NB. Associaz. con  
estrogeno naturale

Dienogest 2mg/  
EE 30 mcg  
21+7

Emivita 11 ore

Clormadinone acetato

CMA 3mg  
EE 30 mcg  
21+7

Emivita 34-39 h

Nomegestrolo acetato

Nomac 2.5mg  
E2 30 mcg  
24+4

NB. Associaz. con  
estrogeno naturale

**Si Iperandrogenismo  
No contraccezione**

# Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome<sup>†,‡</sup>

Helena J. Teede<sup>1,2,3,\*</sup>, Marie L. Misso<sup>1,2,3</sup>, Michael F. Costello<sup>4</sup>,  
Anuja Dokras<sup>5</sup>, Joop Laven<sup>6</sup>, Lisa Moran<sup>1,2,3</sup>, Terhi Piltonen<sup>7</sup>,  
and Robert J. Norman<sup>1,2,8</sup>, on behalf of the International PCOS  
Network<sup>§</sup>

**COCPs, metformin and other pharmacological treatments are generally off label# in PCOS.**

**However, off label use is predominantly evidence-based**  
and is allowed in many countries.

Where it is allowed, health professionals need to inform women and discuss the evidence, possible concerns and side effects of treatment.

When prescribing COCPs in adults and adolescents with PCOS:

- Various COCP preparations have similar efficacy in treating hirsutism.
- The lowest effective estrogen doses (such as 20–30 µg of EE or equivalent),

and natural estrogen preparations are preferred, balancing efficacy, metabolic risk profile, side effects, cost and availability.

•••••

In combination with the COCP, **metformin** could be considered in adolescents with PCOS and  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  where COCP and lifestyle changes do not achieve desired goals.

In combination with the COCP, **antiandrogens** should only be considered in PCOS to treat hirsutism, after 6 months or more of COCP and cosmetic therapy have failed to adequately improve symptoms.

CCR In combination with the COCP, **antiandrogens** could be considered for the treatment of androgen-related alopecia in PCOS.

ERB

ERB

CCR



## Sindrome premenstruale

**Familiarità** (Vulnerabilità individuale per alterazioni circuiti di neurotrasmettori )

Adams & Mc Crone 2012

**Metabolismo steroidi sessuali**



PMS , PMDD

Tipo di Progestinico , regime di somministrazione

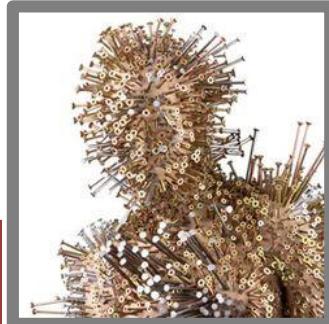
### Metaboliti progesterone (pregnenolone )

interagiscono con recettore per GABA,  
rendendo difficile la sua attivazione  $\Rightarrow$   
 $\downarrow$ attività GABAergica, sedante.

Gli **estrogeni**, via recettori ER  $\alpha$  e ER  $\beta$   
modulano alcune vie a serotonina:  
in **SPM**  
 $\downarrow$ **dismissione serotonina.**

Rapkin & Akopians, 2012

Suzuki et al 2012, Ohlsson et al 2012



## 1. Regime prolungato o esteso

## 2. Progestinico con metabolita neuroattivo

## 3. Emivita del progestinico

## 4. Dosaggio e tipo di estrogeno?

Clormadinone  
Drospirenone  
Nomegestrolo acetato

CMA: 34-39 ore  
DRSP: 30 ore  
Dienogest: 11 ore  
NOMAC: 45 ore

Associazioni impiegate :

- EE 20 – DRSP 3mg
- EE 30 – CMA 2mg
- E2 1.5mg – Nomac 2.5 mg

### EE20 - DRSP 3 mg

Yonkers et al 2005  
Pearlstein et al 2005  
Fenton et al 2007  
De Berardis et al 2007  
Marr et al 2011  
Breech et al 2012,  
Lopez et al 2009, 2012  
Fu et al 2014  
Takeda et al 2015

### EE30 CMA 2mg

G, Steffens D, 2002  
Contreras et Al 2006  
Schramm G, Heckes B 2007

### NOMAC-E2

Witjes et al 2015



USA

# Yaz Approval History

**FDA Approved:** Yes (First approved March 16, 2006)

**Brand name:** Yaz

**Generic name:** drospirenone and ethinyl estradiol

**Dosage form:** Tablets

**Company:** Berlex, Inc.

**Treatment for:** [Acne](#), [Birth Control](#), [Premenstrual Dysphoric Disorder](#)

**Yaz** (drospirenone and ethinyl estradiol) is a combination oral contraceptive indicated for prevention of pregnancy in women who elect to use an oral contraceptive, treatment of symptoms of premenstrual dysphoric disorder and for the treatment of moderate acne vulgaris.

## «Quando deve fare particolare attenzione con YAZ ?»

Bugiardino

Deve consultare il medico anche nel caso che una qualsiasi di tali condizioni si sviluppi o peggiori durante l'uso di YAZ:

- se un parente stretto ha o ha avuto un cancro della mammella;
- se ha una malattia del fegato o della cistifellea;
- se ha il diabete;
- **se soffre di depressione;**
- .....
- .....

**Frequenti esacerbazioni catameniali di crisi psicotiche,**  
che mostrano una ridotta responsività agli antipsicotici di solito usati  
(Lee & Chou 2012, Sonmez et al 2015)

Migliore  
il regime esteso ?

Drospirenone 3mg / EE 20mcg

Regime prolungato flessibile

Fase obbligatoria

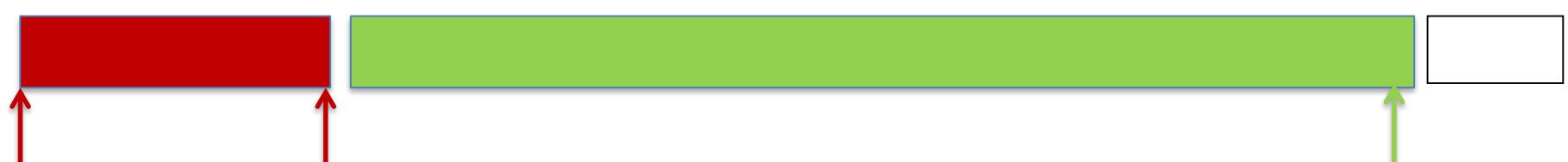
Fase flessibile

Pausa  
4 giorni

Giorno 1

Giorno 24

Giorno 120



## Il regime esteso è off-label ?

Cosa possiamo desumere dal foglietto illustrativo in caso di compressa dimenticata .....

«Una compressa dimenticata durante i giorni 15-24 (terza o quarta fila)

Ha due possibilità di scelta:

1. può prendere la compressa dimenticata appena se ne ricorda,  
anche se questo significa prendere due compresse contemporaneamente.  
Prenda le compresse successive come previsto.

**Invece di prendere le compresse placebo del blister, le getti via e  
inizi a prendere il nuovo blister** (il giorno d'inizio sarà differente).

Consiglio di  
non fare pausa

Molto probabilmente la mestruazione si manifesterà alla fine del secondo blister,  
durante l'assunzione delle compresse placebo bianche,  
ma nel corso del secondo blister potrà verificarsi spotting o sanguinamento da rottura.

## Contracettivi come prevenzione



## Contracezione ormonale combinata

**Carcinoma dell'ovaio  
Carcinoma dell'endometrio  
Carcinoma del colon-retto**

Malattia cistica mammaria (senza atipie)  
Fibroadenoma mammario  
Cisti ovariche funzionali  
Vaginosi batterica  
Complicanze PID  
Artrite reumatoide  
Polartrite infiammatoria  
Asma  
Alterazioni della voce

## Contracezione col solo Progestinico (ING IUS )

Patologia endometriale

**Linee guida per impiego contraccezione**

**Linee guida per trattamento delle singole patologie  
per cui si ritenga opportuno ricorrere alla contraccezione come presidio terapeutico**

2016

5

Fifth edition, 2015

# Medical eligibility criteria for contraceptive use

COCs Barrier methods IUDs Fertility awareness-based methods Lactational amenorrhoea Female surgical sterilization CICs Colitis Interruptus IUD for emergency contraception Male surgical sterilization COCs Barrier methods awareness-based methods amenorrhoea Patch sterilization Intrauterine Colitis Interruptus CICs emergency contraceptive Male surgical sterilization COCs Barrier methods awareness-based methods amenorrhoea Patch sterilization Intrauterine Colitis Interruptus CICs emergency contraceptive Male surgical sterilization

A WHO family planning cornerstone

World Health Organization

Selected practice recommendations for contraceptive use

Third edition 2016



World Health Organization



U.S. Department of Health and Human Services  
Centers for Disease Control and Prevention

Centers for Disease Control and Prevention

# MMWR

Recommendations and Reports / Vol. 65 / No. 3

Morbidity and Mortality Weekly Report

July 29, 2016

U.S. Medical Eligibility Criteria  
for Contraceptive Use, 2016



The Faculty of Sexual &  
Reproductive Healthcare

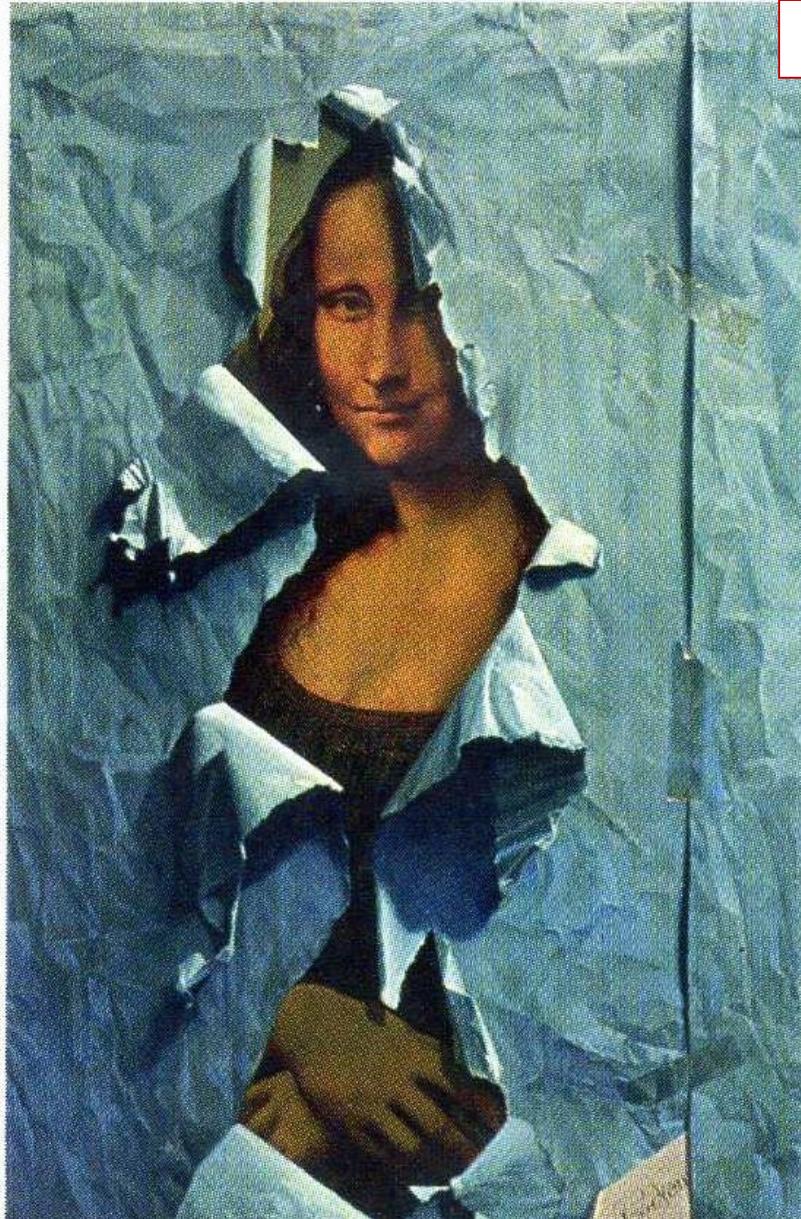
## UK MEDICAL ELIGIBILITY CRITERIA

FOR CONTRACEPTIVE USE | UKMEC 2016

2016

Contraceptive medical eligibility criteria  
(UKMEC)

**GP-Update**  
Red Whale



## Il rischio donna per uso contraccuzione ormonale

Storia familiare

Storia personale

- ▶ Primo utilizzo
- ▶ Primo anno vs successivi
- ▶ BMI >25 kg/m<sup>2</sup>
- ▶ Età>35 anni

Evoluzione del rischio con età  
(modificazioni condizioni metaboliche )

- ▶ Fumo
- ▶ Trombofilia
- ▶ Pregresso TEV
- ▶ Interventi chirurgici/trauma
- ▶ Neoplasia

compliance