

Bologna 22 Novembre 2019

Che c'è di nuovo in ambito contraccettivo ?



Dott. Metella Dei

Cosa bolle in pentola ?

nuovo estrogeno

vecchi e nuovi progestinici

novità su contraccezione intrauterina ?

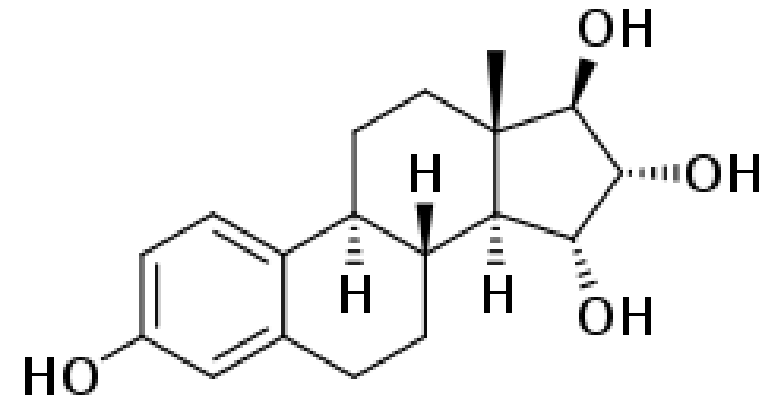
ultima nota AJFA



Dove sta andando la contraccezione in Italia?



ESTETROLO



Emivita lunga : 28 ore circa

Affinità per il recettore estrogenico ($\alpha > \beta$) inferiore a quella di estradiolo, con disaccoppiamento attività su R di membrana (-) e nucleare (+) vasoprotettivo → **NEST Estrogeno Nativo con Selettività Tissutale** (Abot et al 2014)

- ❖ azione **estrogenica debole** (100 vv. inferiore E2) prevalente su R β su utero, epiteli, mucose, tessuto osseo
- ❖ su tessuto mammario: azione estrogenica debole + azione **antiestrogenica** → competizione con effetto proliferativo E2 (Gerard et al 2015)
- ❖ minore stimolo su sintesi epatiche; scarso legame con SHBG (Hammond et al 2008)
- ❖ modulazione NO sintetasi endoteliale dose-dipendente; effetto su sintomi vasomotori (Holinka et al 2008, Montt-Guevara et al 2015)
- ❖ azione antiossidante e neuroprotettiva nel SNC (Tskitishvili et al 2014)
- ❖ azione anti-gonadotropa (Coelingh Benninck et al 2008)
- ❖ su tessuto osseo (di ratto) incrementa massa ossea più di EE (Coelingh Benninck et al 2006)

Estetrolo 15 mg in associazione a DRSP 3 mg (24 +4)

Inibizione di ovulazione con dosaggio di E4 > 10 mg (Duijkers et al 2015)

Minimo impatto su SHBG, CBG e su ceruloplasmina (stress ossidativo);

Non variazioni colesterolo totale e HDL colesterolo, scarso impatto su TG (Mawet et al 2015)

Ridotto stimolo di angiotensinogeno e D-dimeri (Kluft et al 2017)

Studio su parametri coagulativi a 6 mesi vs associazioni EE-LNG e EE-DRSP → risultati simili a EE-LNG ma con alcuni markers anticoagulanti e di fibrinolisi (APCr e frammenti protrombina 1 +2) più favorevoli. (Creinin et al 2019)

Completamento studi Fase III → risultati presentati a Congresso ESG Vienna 29 Ottobre 2019

Indice di Pearl: 0.48 % su 13.688 cicli
Buon profilo sanguinamenti

NORGESTIMATO

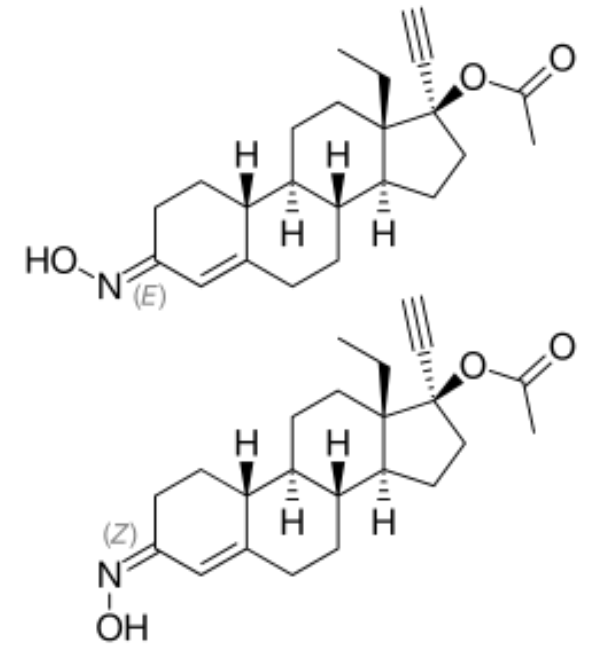
NGM profarmaco

→ rapida metabolizzazione (39% a livello epatico; 49% mucosa intestinale) in Norelgestromina (**NGMN**) *der. deacetilato* $T_{1/2} : 17-37$

prevalentemente non via cyt P450 → ridotte interazioni farmacologiche

→ (circa 10%) Levonorgestrel (**LNG**) e LNG acetato $T_{1/2}: 24-32$

- ❖ marcata attività progestazionale
- ❖ marcata attività antigonadotropa
- ❖ debole attività androgenica
- ❖ moderata attività antiandrogenica (anche per blocco 5α reduttasi)
- ❖ modesta attività antiglicocorticoide
- ❖ moderata attività antimineralcorticoide
- ❖ modesta attività estrogenica ($ER\alpha$)
- ❖ non legame di NGMN ad SHBG (legame di LNG a SHBG del 50%)
- ❖ agisce come SERM su linee cellulari mammarie (inibendo E1Solfatasi)



oxime

Norgestimato 250 mcg in associazione ad etinilestradiolo 35 mcg (21+7)

Proposto anche come trattamento per:

- acne moderata (Paris et al 2015)
- alterazioni umore in sindrome premestruale (Nyberg et al 2013, Roi et al 2017)

Scarsi effetti su profilo lipidico e su metabolismo glicidico

(Runnenbaum et al 1992, Bringer 1992, Cibula et al 2000)

... e il rischio venoso con etinilestradiolo 35 mcg?

varie revisioni sistematiche confermano un rischio relativo di poco superiore ad associazione EE30/LNG 250

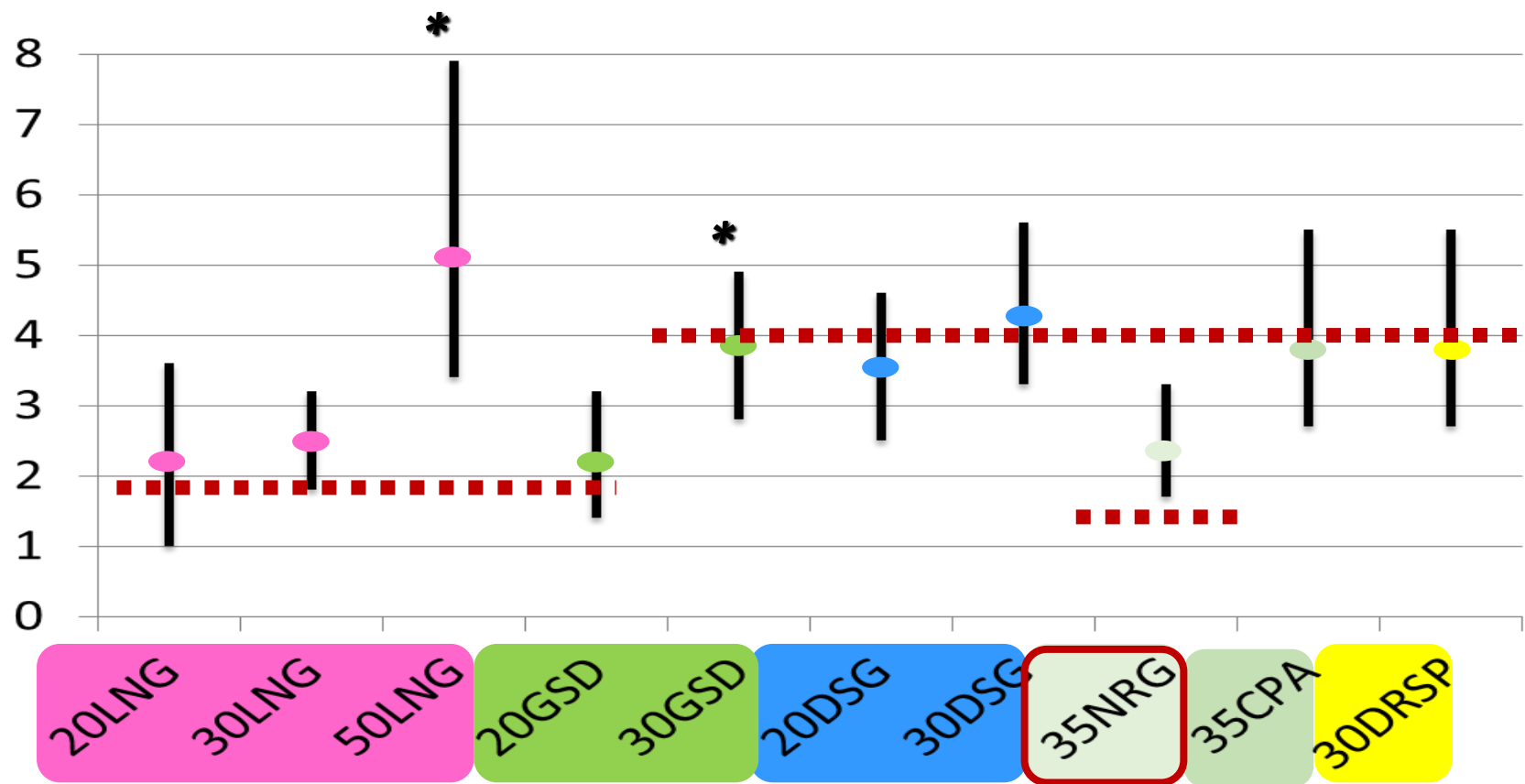
(Stageman et al 2013, Vinogradova et al 2015, Dragoman et al 2018)



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Revisione sistematica Cochrane: rischio relativo di VTE

RR VTE
(CI 95%)



(de Bastos et al 2014)

Norgestimato 250 mcg in associazione ad etinilestradiolo 35 mcg (21 + 7)

Nota informativa AIFA 2019

. Rischio di TEV con i contraccettivi ormonali combinati

Progestinici COC (combinati con etinilestradiolo, se non specificato)	Rischio relativo verso Levonorgestrel	Incidenza stimata (per 10.000 donne/anno di utilizzo)
Non in gravidanza, non utilizzatrici	-	2
Levonorgestrel	Riferimento	5-7
Norgestimato/Noretisterone	1,0	5-7
Dienogest	1,6	8-11
Gestodene/Desogestrel/Drospirenone	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel/Norelgestromina	1,0-2,0	6-12
Clormadinone/Nomegestrolo acetato (E2)	DC	DC

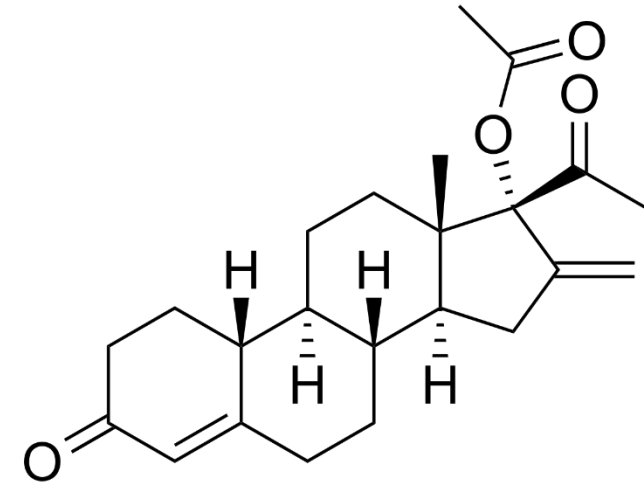
E2: 17 beta estradiolo/estradiolo valerato; DC: dato non disponibile (Fonte: Nota AIFA, 2019)

SEGESTERONE (Nestorone)

Non attivo per os, ma per via transdermica o transvaginale

Emivita (per via vaginale) circa 15 ore

- ❖ non attività androgenica
- ❖ modesta attività antiandrogenica
- ❖ non attività estrogenica
- ❖ buona attività progestazionale
- ❖ massima potenza anti-gonadotropa
- ❖ azione neuroprotettiva sotto studio



(Low-du Toit et al 2017, Jensen et al 2018, Nelson et al 2019)

Segesterone acetato 150 mcg /Etinilestradiolo 13 mcg in anello vaginale

Proposto in schema 21 + 7 giorni, ma lo stesso anello è riutilizzabile per 13 cicli (simile a LARC).

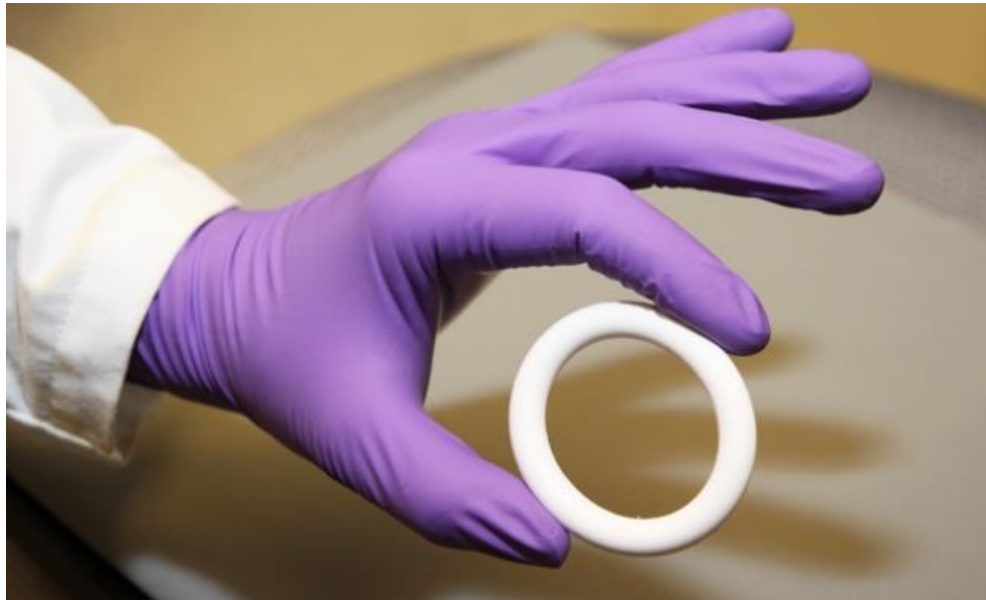
Non richiede refrigerazione

(Archer et al 2019, Gemzell Danielson et al 2019, Temmerman 2019)

Indice di Pearl: 2.98 Sanguinamenti irregolari dal 13 al 21% dei soggetti

Approvato da FDA (Agosto 2018), che ha però richiesto studio post-marketing su rischio tromboembolico venoso

(Paton et al 2019; Vieira et al 2019)

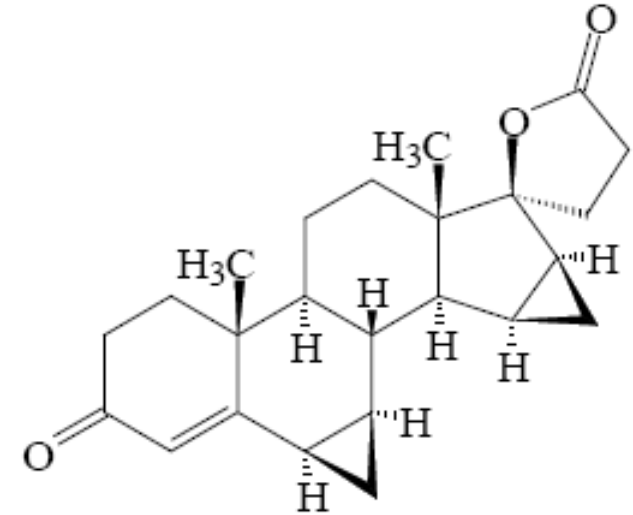


DROSPIRENONE COME POP

Emivita: 25-33 ore

- ❖ marcata attività progestazionale
- ❖ marcata attività antigonadotropa
- ❖ non attività androgenica
- ❖ non attività estrogenica
- ❖ marcata attività antiandrogenica
- ❖ non attività glicocorticoide
- ❖ marcata attività antimineralcorticoide
- ❖ azione su SNC tramite metaboliti neurotropici

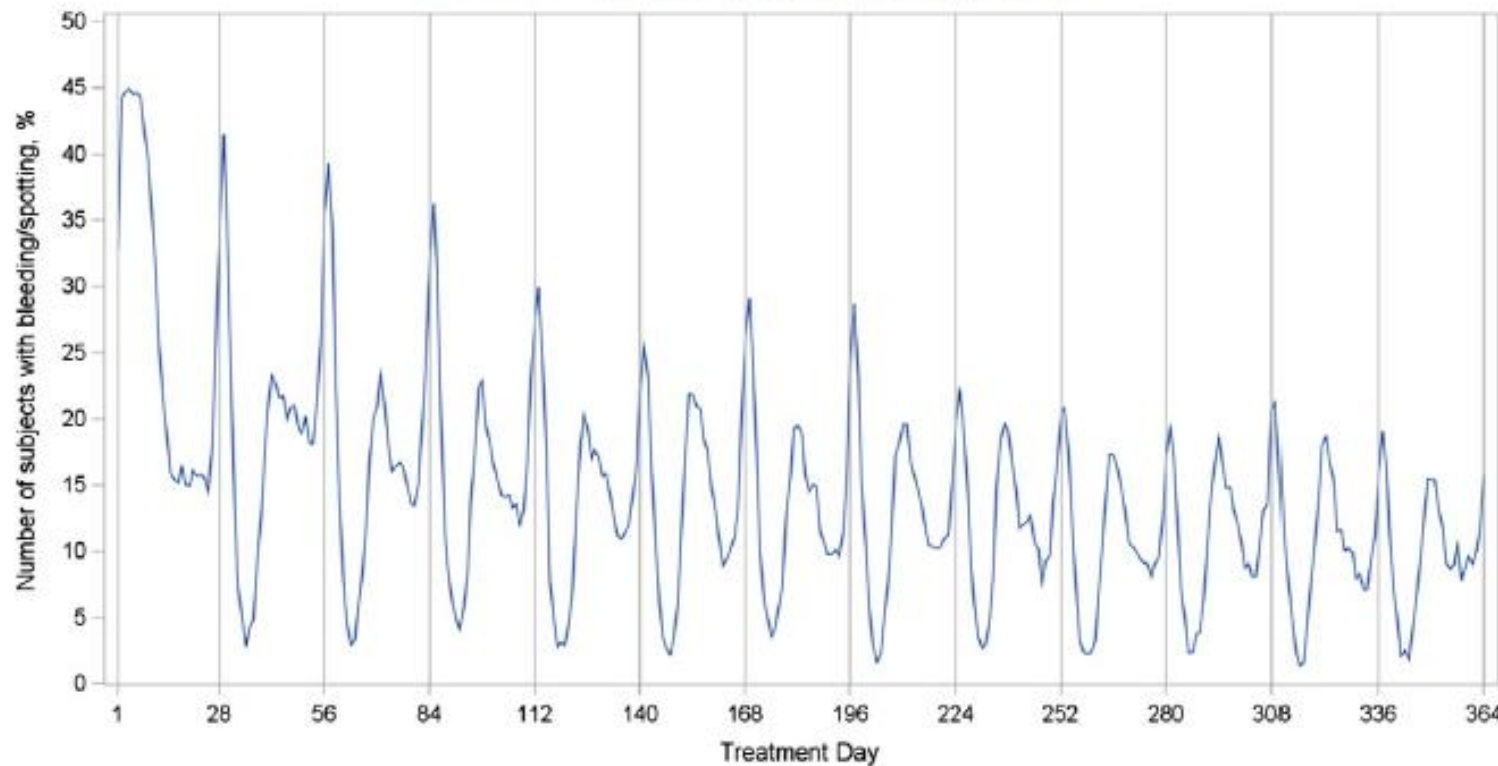
(Low-du Toit et al 2017, Regidor et al 2017)



Allattamento
Fumatrici
Emicrania con aura
Ipertensione
Mutazioni trombogeniche
Calcolosi biliare in atto ...

Contraccezione col solo progestinico: DRSP 4 mg (24 + 4)

- 74% dei soggetti ha sanguinamenti prevedibili in pausa
- Azione soppressiva su maturazione follicolare appena superiore a preparato con desogestrel*
- Livelli di estradiolo comparabili a fase follicolare iniziale (Duikers et al 2015)



(Archer et al 2015)

Minori sanguinamenti imprevisti rispetto a POP con DSG (Palacios et al 2019)

Contraccezione col solo progestinico: DRSP 4 mg (24 + 4)

Non impatto negativo su massa ossea

(Hadij et al 2019)

Indice di Pearl: 0.7 su multicentrica fase III europea (più elevato in USA) (Palacios et al 2019)

Consente finestra di dimenticanza di 24 ore

Approvato da FDA nel Giugno 2019



POP



NOVITÀ SU CONTRACCZIONE INTRAUTERINA: dati recenti su sistemi intrauterini a rilascio di LNG

LNG IUS 52 → release medio 20 – 10 mcg LNG

Durata: 5 anni

ma documentata fino a 7 anni (Rowe et al 2016)
e oltre (Bahamondes et al 2018)

Utilizzo per sanguinamenti correlati ad **istmocele**
(Chen et al 2019)



LNG IUS 13.5 → release medio 14 – 6 mcg LNG

esperienza dimostra riduzione **dismenorrea** e **quantità di flusso**;
da studiare efficacia su adenomiosi
(Gemzell-Danielsson et al 2017)

efficace a 6 mesi come terapia per **iperplasia
endometriale** a basso e medio rischio (Sletten et al 2018)



LNG IUS 19.5 → release medio 17.5 - 7.4 mcg
Durata: 5 anni (Nelson et al 2017)

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE

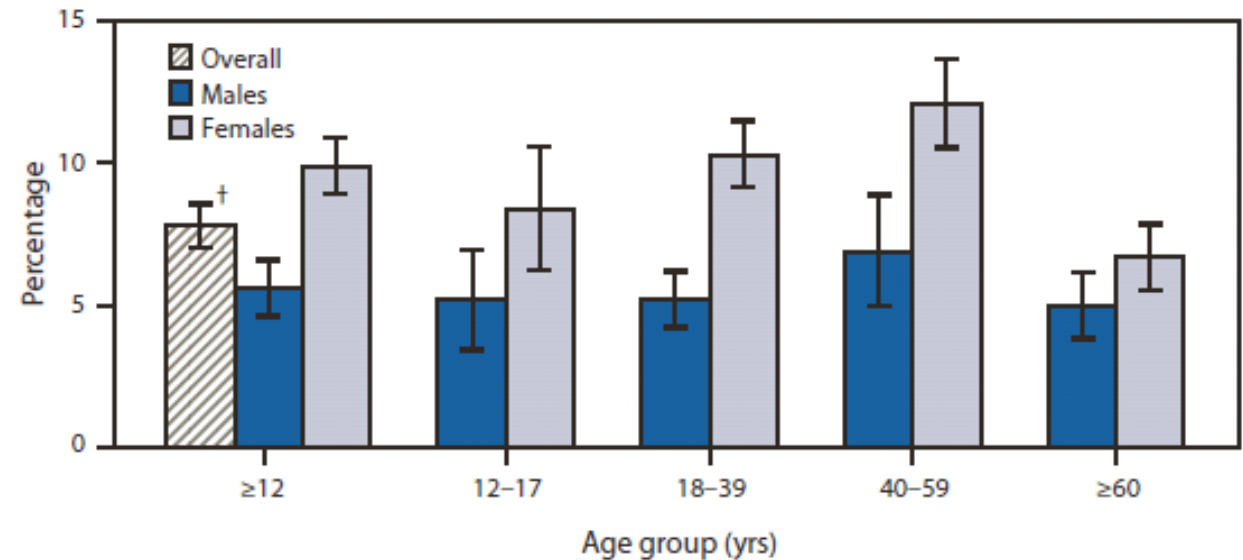
CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

CONTRACCZIONE ORMONALE & DEPRESSIONE

Le pazienti devono essere informate sulla necessità di contattare il proprio medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se questi si verificano poco dopo l'inizio del trattamento.

Prevalenza: 5.5:1000

(CDC 2012)



Studio di coorte su giovani donne danesi (età media: 21 anni)
su 6999 tentati suicidi e 71 suicidi:

in soggetti che usano CO RR di tentato suicidio: 1.97

di suicidio: 3.08

RR. 1.91 per CO e 2.29 per POP

(Skovlund et al 2018)

Studi relativamente recenti osservazionali o prospettici su effetto CO su tono dell'umore



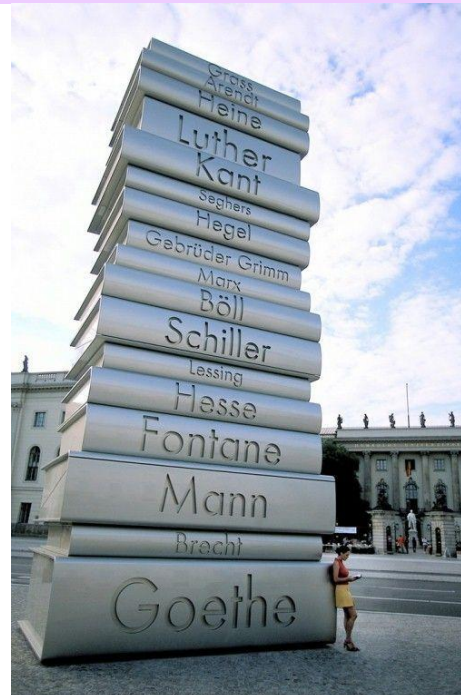
Young et al 2007
Berenson et al 2008
Toffol et al 2011
Keyes et al 2013
Svendal et al 2012



Joffe et al 2003
Natale et al 2006
Duke et al 2007
Lundin et al 2017
McKetta & Keyes 2018
Worly et al 2018
(metanalisi)



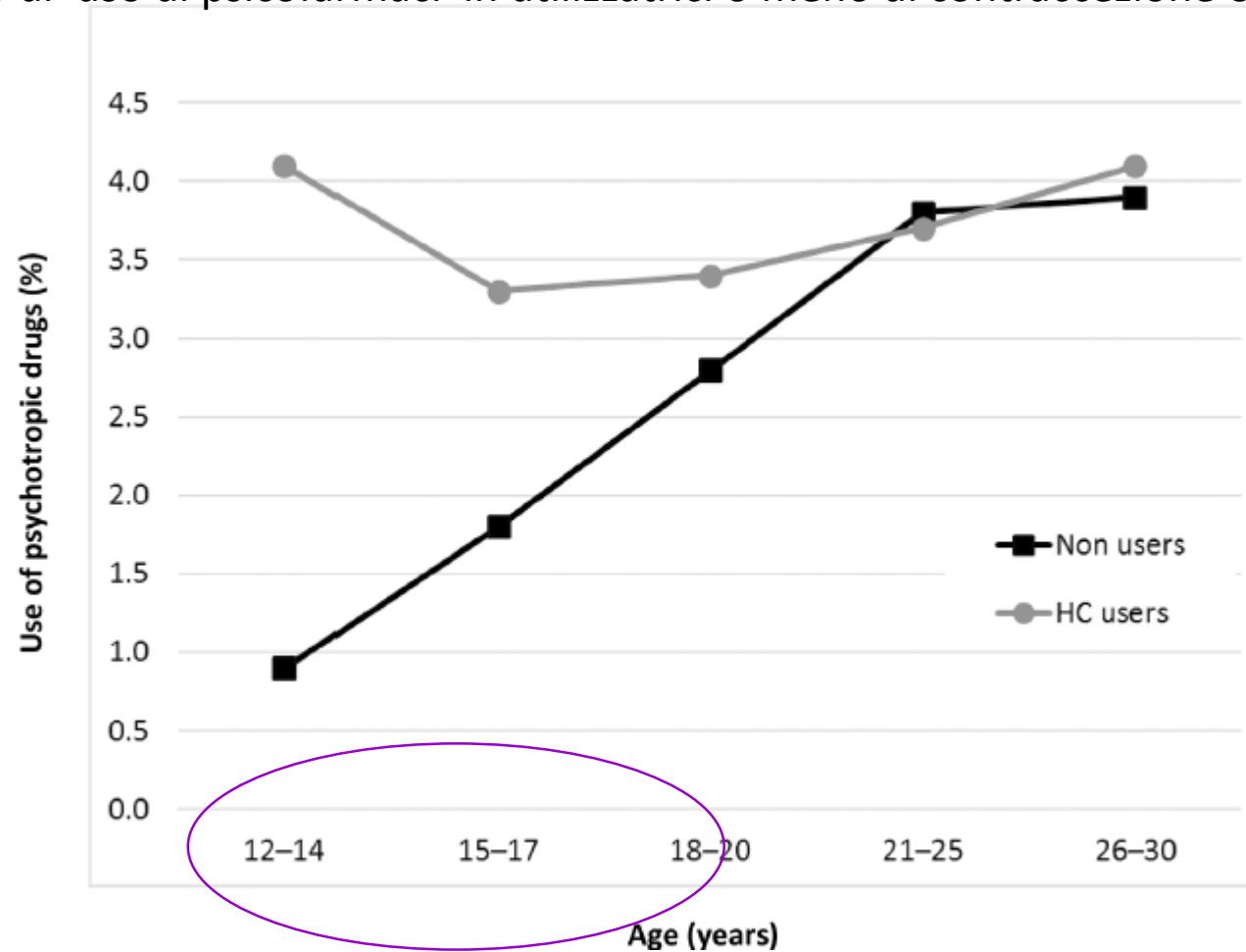
Oddens et al 1999
Kulkarni et al 2005
Skovlund et al 2016
Zettermark et al 2018



Quali situazioni di rischio? adolescenti

Studio su 800.000 donne svedesi

Inizio di uso di psicofarmaci in utilizzatrici o meno di contraccettazione ormonale



(Zettermark et al 2018)

Quali situazioni di rischio?

Su 253 casi il rischio di **depressione post-partum** aumenta con uso di:

LNG IUS (20) OR: 12.5

Impianto ETG OR: 14

OC con drospirenone OR: 5.4

(Horibe et al 2017)



In soggetti che hanno avuto **pregressi episodi di depressione maggiore** l'uso di LNG IUS 20 o di POP non è la prima scelta (Merki Feld et al 2017)

Quali indicatori anamnestici di rischio?

Anamnesi di depressione o di alterazioni dell'umore correlate alla pubertà e alla gravidanza, inizio contraccettivo in periodo post-natale, storia familiare di alterazioni dell'umore correlate a contraccezione, disturbi del sonno, sintomi digestivi funzionali (Oinone et al 2002, Slopian et al 2018)

In soggetti con depressione solo premenstruale (20% dei soggetti) o con disforia premenstruale (5%) non rischio particolare → estroprogestinico a regime esteso è terapeutico (Pagano et al 2016)



SINDROME DI IPERSENSIBILITA' ORMONALE (Pope et al 2017) su base genetica correlata a minor produzione di Brain Derived Nerve Growth Factor e di Allopregnanolone (Pluchino et al 2013, Slopian et al 2018)



Il paese della contraccezione imperfetta ?

Metodi contraccettivi efficaci sono percepiti come dannosi per la salute e non naturali (Gribaudo et al 2009)

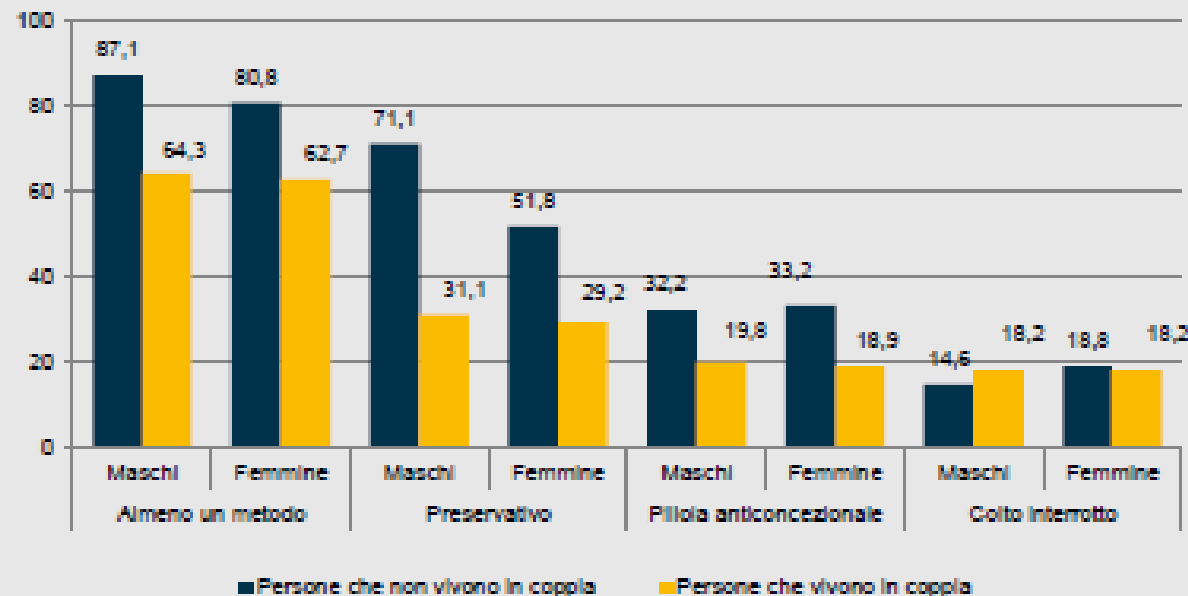
43% delle donne italiane nello studio usano metodi contraccettivi irrealistici o poco efficaci. Soprattutto le più giovani e quelle > 40 aa

(Skouby et al 2010)



(2016)

Figura 3 - Persone di 18-54 anni sessualmente attive nell'ultimo anno, per uso (proprio o del partner) di almeno un metodo contraccettivo e dei tre metodi maggiormente diffusi, per contesto familiare e sesso - Anno 2013 (per 100 persone con le stesse caratteristiche)



Fonte: Istat, Indagine Condizioni di Salute e Ricorso ai Servizi Sanitari

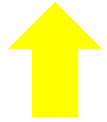
16.2% delle donne italiane in età fertile utilizza la contraccezione ormonale
il 24.8% utilizza metodi contraccettivi poco sicuri (nel 17.5% coito interrotto)



(2015)

Poco più del 60% delle donne utilizza qualcosa (prevalentemente il condom)

Le occasioni prescrittive



prescrizione contraccettazione ormonale

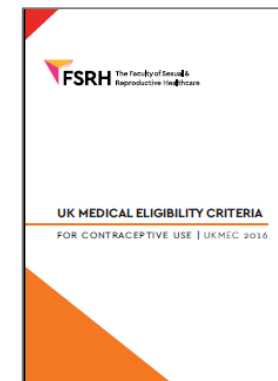
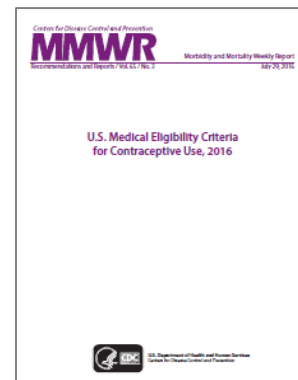
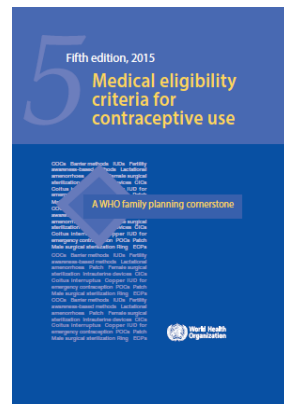


per **uso terapeutico**

Segni di iperandrogenismo
Flussi mestruali abbondanti
Dismenorrea primaria (e secondaria)
Dolore pelvico da endometriosi
Sindrome premestruale
Disturbo disforico premestruale
Patologie catameniali
Alcuni stati ipo-estrogenici

meno per uso preventivo

Cisti ovariche funzionali
Vaginosi batterica
Protezione voce
Artrite reumatoide /poliartrite infiammatoria



Le occasioni prescrittive

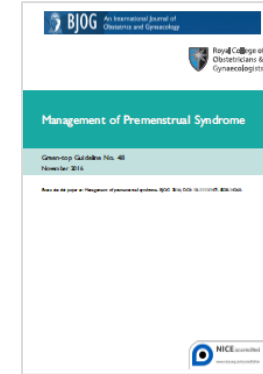
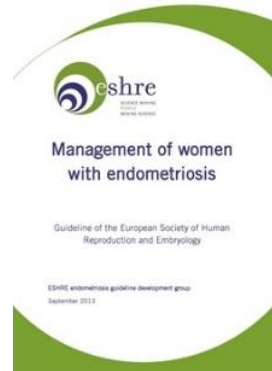


prescrizione «**off-label**» supportata da altre linee guida o raccomandazioni



eular

EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome



Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome^{†‡}

o sconsigliata



IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update

ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[†]





Il paese della contraccezione imperfetta ?

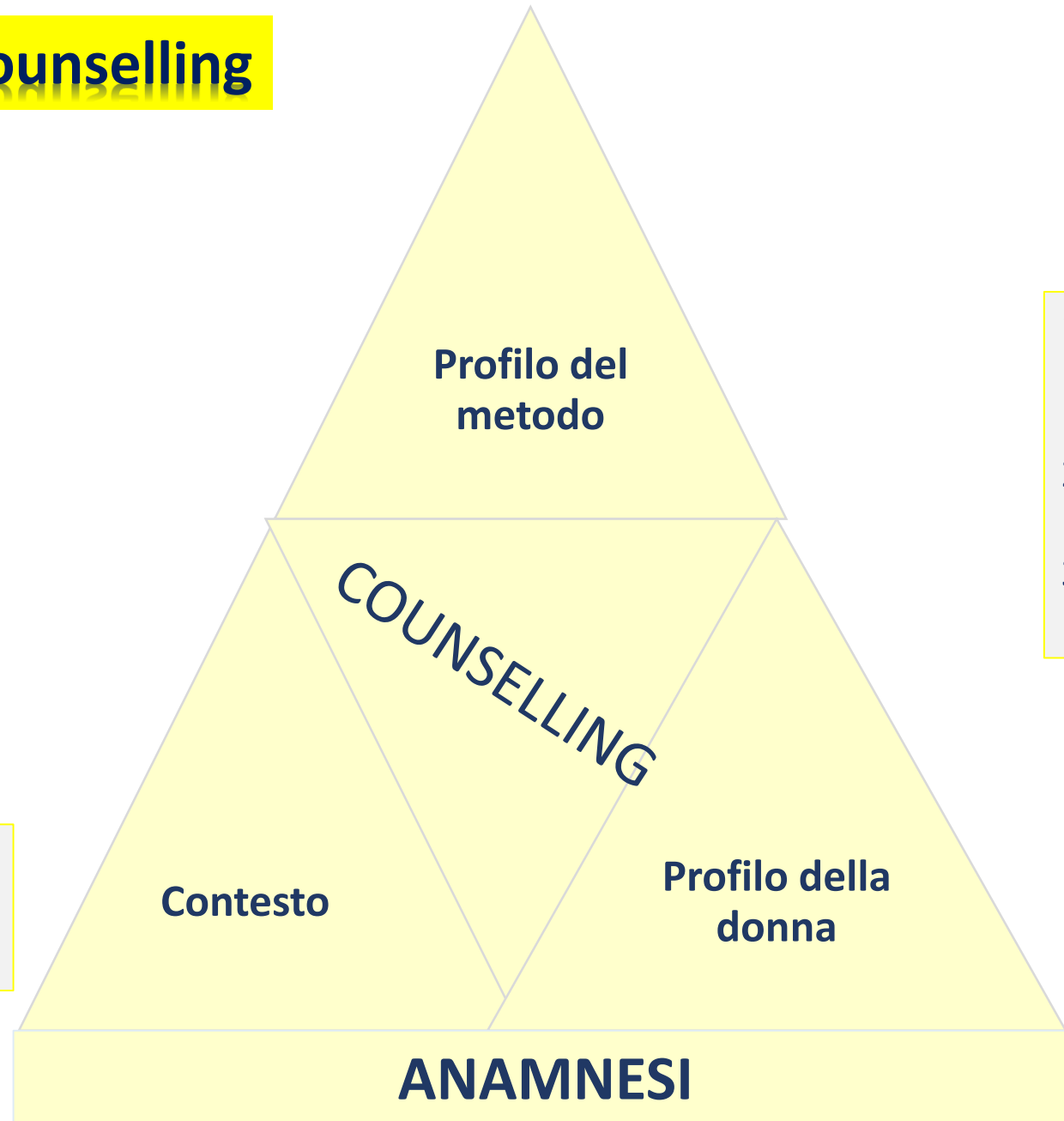
«It's just a very personal thing» studio tramite intervista a 46 donne italiane (tra i 19 e i 45 anni):

- Preoccupazione e negatività sull'utilizzo di ormoni
- Percezione di efficacia dei vari metodi abbastanza simile
- Non chiaro impatto del costo su scelta
- Amici e familiari hanno un peso importante su scelta contraccettiva
- Internet, social, televisione e radio sono indicati come mezzi di informazione sulla salute

(De Maria et al 2019)



Ripensare il counselling



1. Affrontare le paure sul rapporto ormoni-neoplasie
2. Definire efficacia
3. Sondare su informazioni acquisite e riformularle

4. Ripensare alle proprie contrattitudini (LARC)

(Bitzer 2013 mod.)

Ripensare le modalità prescrittive

Indagine su 842 questionari anonimi su Facebook

(Parazzini et al 2018)

	ANAMNESI	MISURA P A	VISITA GIN.	ESAMI SANGUE	NIENTE
medico					
Ginecologo	385	126	561	455	16
Medico MG	39	20	30	84	11
Consultorio	64	23	77	51	5
età					
< 21 (n= 418)	255	81	336	290	13
≥ 21 (n = 424)	233	88	332	300	19



mancano 344 anamnesi !



Tempo di counselling è tempo di cura
Legge 2019/2017