



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA' DI BOLOGNA

CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA
PER LA TUTELA DELLA SALUTE SESSUALE

Clinica Ostetrica e
Ginecologica "P. Sforzani"
Direttore: Prof. G. Pelusi

Clinica Ginecologica e Fisiopatologia
della Riproduzione Umana
Direttore: Prof. S. Venturoli

LA SALUTE SESSUALE NELLA DONNA DALLA ETÀ FERTILE ALLA MENOPAUSA

Sabato 16 maggio 2009



Contracezione con solo progestinico

Francesco Maria Primiero

**SAPIENZA
UNIVERSITA' DI ROMA**



**Il progestinico è l'elemento insostituibile
della contraccezione ormonale**



Possibili vie di somministrazione

- Progestinici orali (POPs)
- Progestinici iniettabili
- Progestinici impiantabili
- Progestinici intrauterini
- Progestinici transvaginali

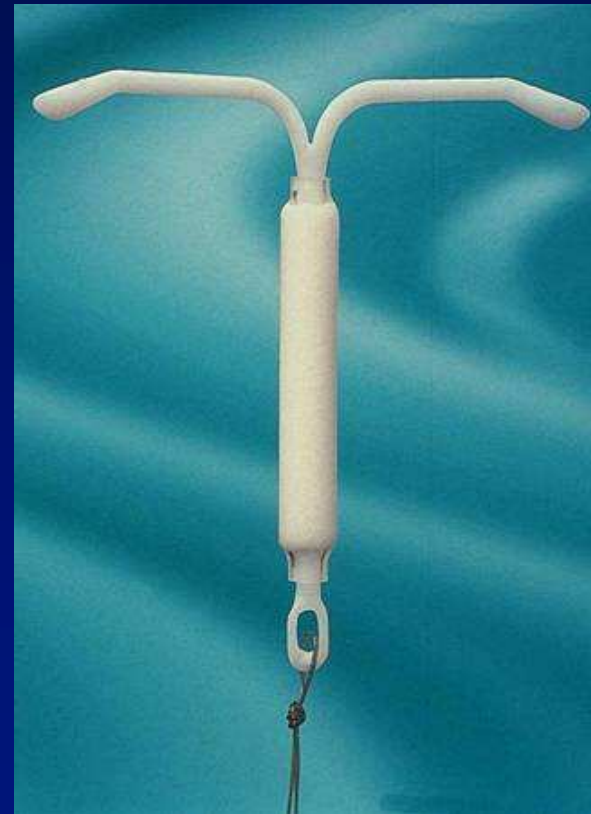


Cerazette®

DSG 75 mcg / die

Mirena®

LNG 20 mcg / die per 5 anni





Possibili vie di somministrazione

- Progestinici orali (POPs)
- Progestinici iniettabili
- Progestinici impiantabili
- Progestinici intrauterini
- Progestinici transvaginali



Possibili aree di discussione:

- **Efficacia contraccettiva**
- **Tollerabilità**
- **Sicurezza**
- **Accettabilità**



Possibili aree di discussione:

- **Efficacia contraccettiva**
- Tollerabilità
- Sicurezza
- Accettabilità



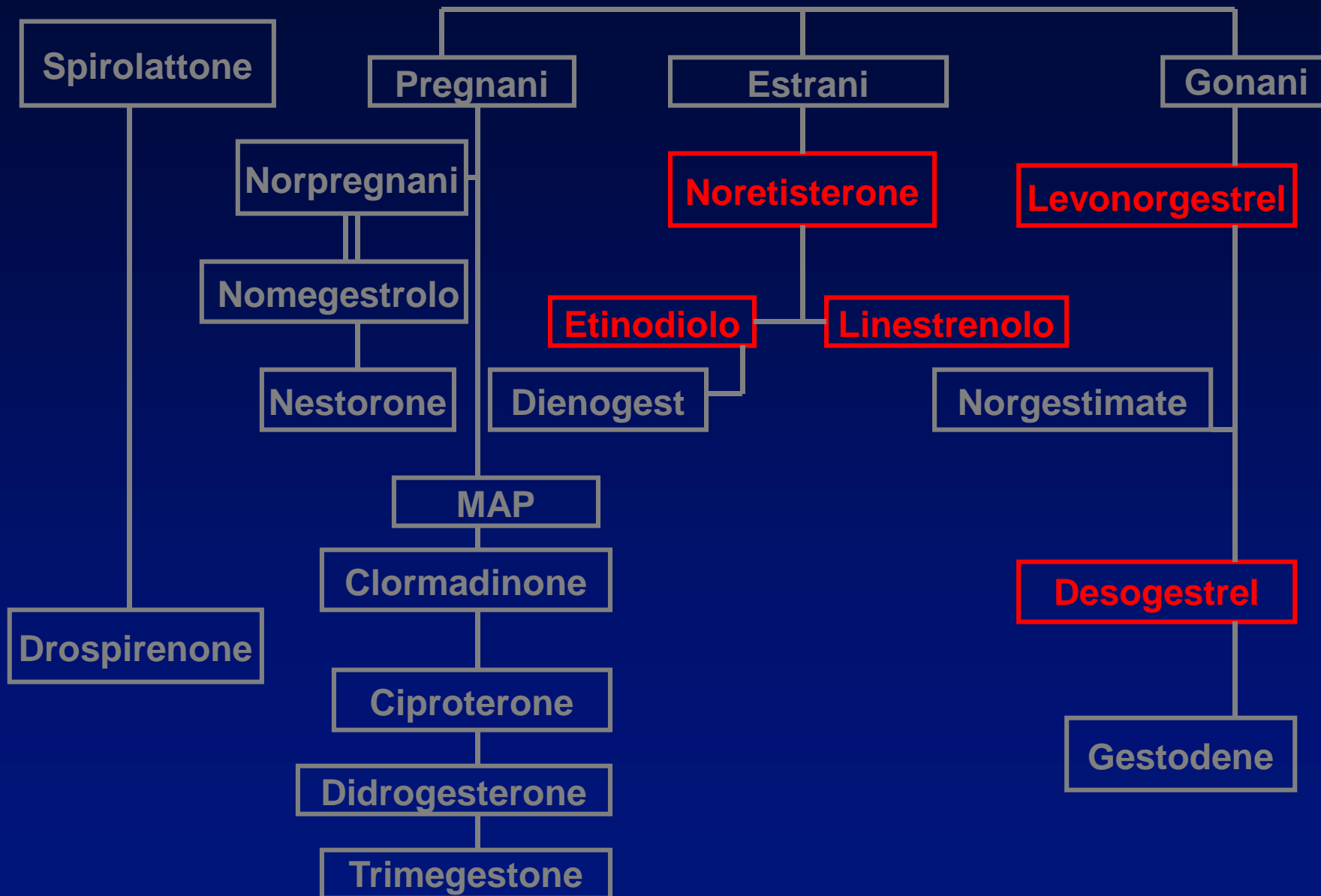
Azioni contraccettive del progestinico

- ❑ Inibisce la pulsatilità del GnRH ipotalamico (blocco dell'ovulazione)
- ❑ Modifica il muco cervicale, rendendolo impervio agli spermatozoi



C21 derivati

19 Nor derivati





Risultati cumulativi degli studi su alcuni progestinici a basse dosi a scopo contraccettivo (POPs)

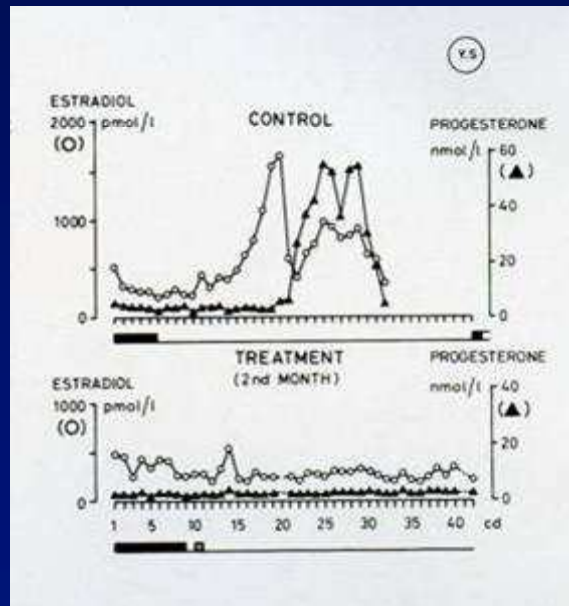
<i>Progestogen</i>	<i>Dose ($\mu\text{g}/\text{d}$)</i>	<i>No of woman-months</i>	<i>Pearl Index</i>
Lynestrenol	500	37,405	0.9
Ethyn. diacet.	500	24,534	2.07
Norethisterone	350	26,173	2.34
DI-norgestrel	75	29,006	2.37
Levonorgestrel	30	36,118	3.00

(Adattato da K. Fotherby)

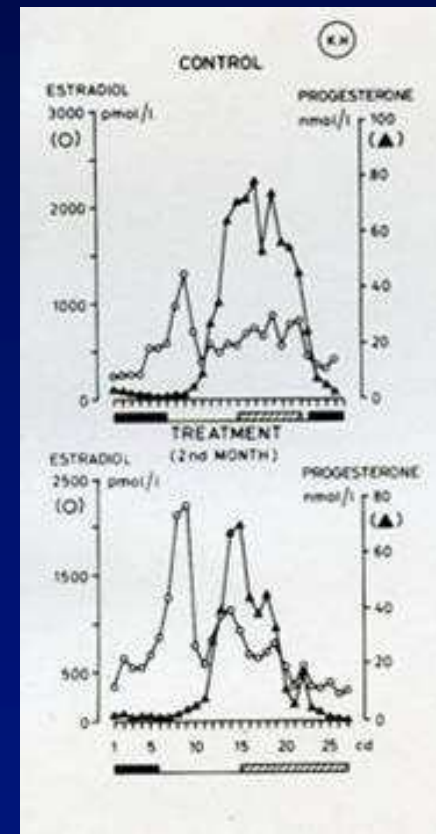


Risposta farmacodinamica al progestinico solo

Tipo A



Tipo D





Farmacodinamica del progestinico in funzione delle sue concentrazioni plasmatiche e della sensibilità individuale

Concentrazione / sensibilità individuale

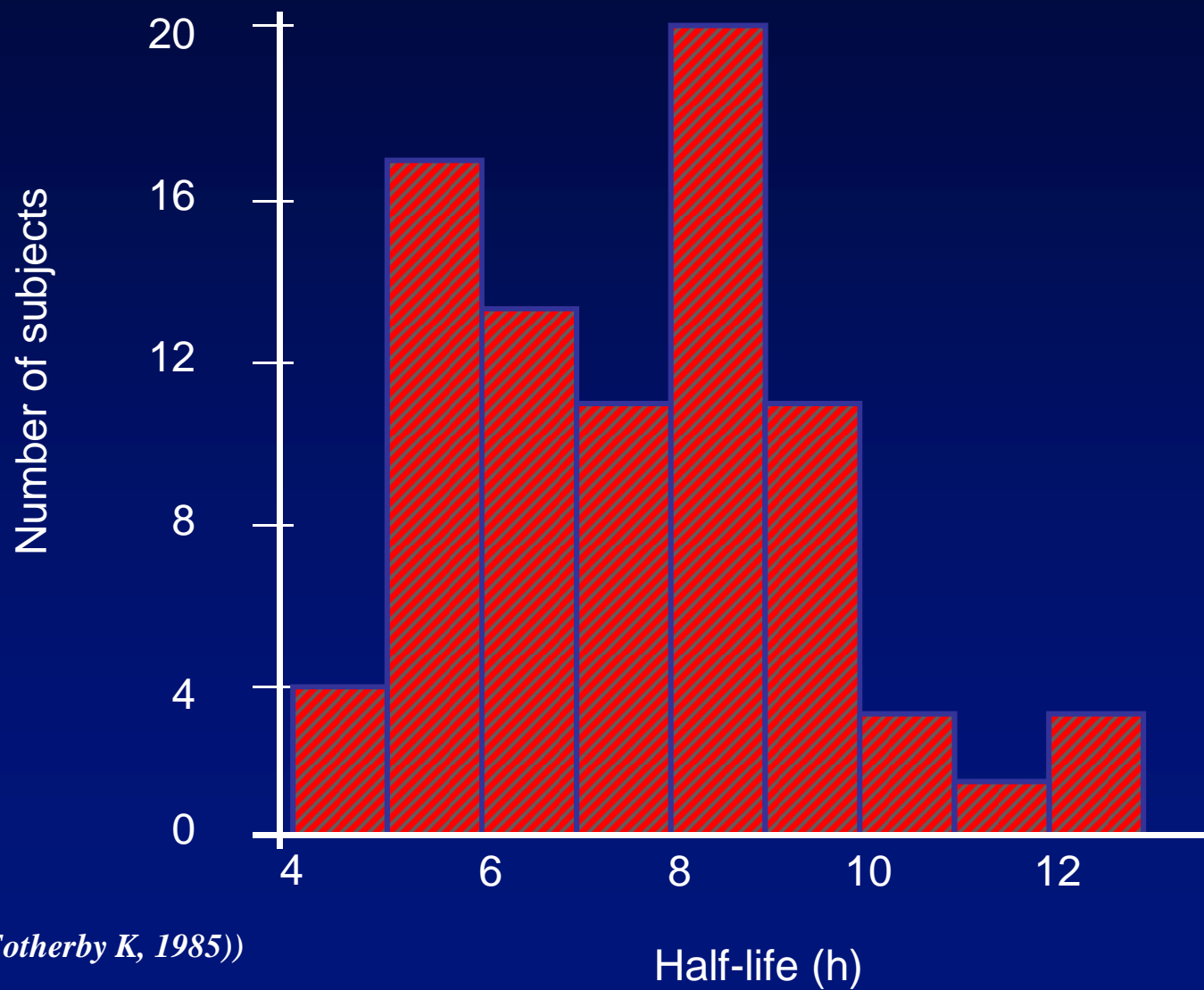
dose



- A. Inibizione dell'ovulazione e della produzione estrogenica
- B. Inibizione dell'ovulazione con produzione estrogenica tonica ma non inibita
- C. Conservazione dell'ovulazione con insufficienza luteinica
- D. Normale funzionalità ovarica

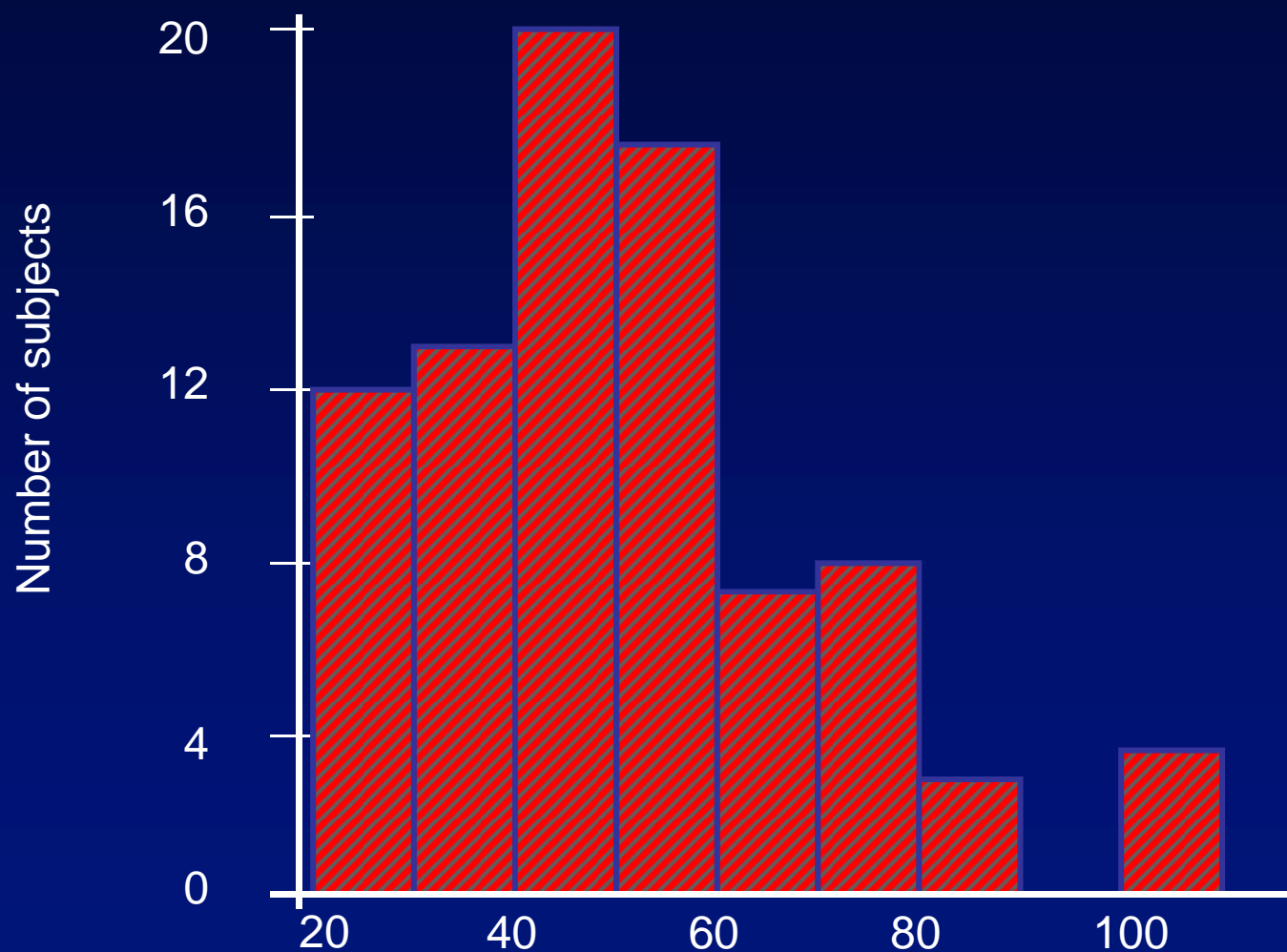


Range of half-lives of elimination for norethisterone



(After Fotherby K, 1985)

Range of bioavailability (area under the serum concentration – time curve) for norethisterone



(After Fotherby K, 1985)

Area under the curve (ng / ml / h)



Il concetto di minima dose efficace nell'inibire l'ovulazione

Progestinico	Dose minima inibente l'ovulazione mg/die <i>p.o.</i>
Progesterone	300
Didrogesterone	>30
Medrogestone	10
Medrossiprogesterone acetato	10
Clormadinone acetato	2
Ciproterone acetato	1
Noretisterone	0.5
Noretisterone acetato	0.5
Linestrenolo	2.0
Etinodiolo diacetato	2.0
Levonorgestrel	0.05
Desogestrel	0.06
Gestodene	0.03
Norgestimate	0.2
Dienogest	1.0
Drospirenone	2.0
Promegestone	0.5
Nomegestrolo acetato	5.0
Trimegestone	0.5



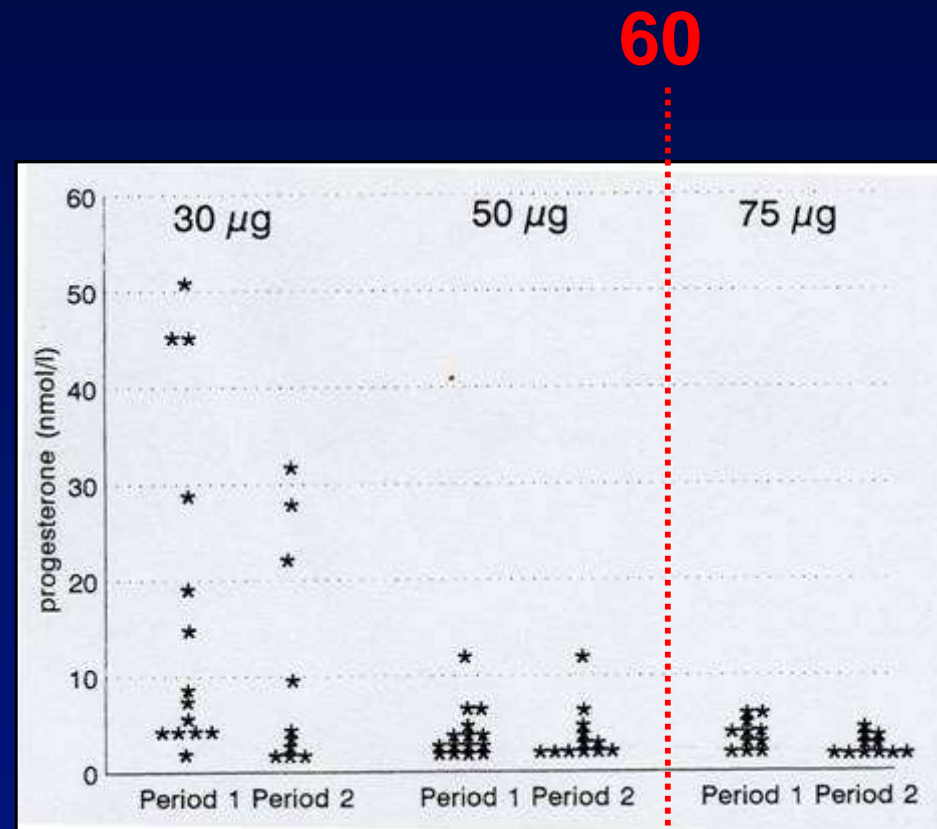
Risultati cumulativi degli studi su alcuni progestinici a basse dosi a scopo contraccettivo (POPs)

Progestogen	Dose ($\mu\text{g}/\text{d}$) (MED)	No of woman-months	Pearl Index
Lynestrenol	500 (2000)	37,405	0.9
Ethyn. diacet.	500 (2000)	24,534	2.07
Norethisterone	350 (500)	26,173	2.34
DI-norgestrel	75 (100)	29,006	2.37
Levonorgestrel	30 (50)	36,118	3.00

(Adattato da K. Fotherby)



Desogestrel: inibizione dell'ovulazione in funzione del dosaggio



(Rice et al, 1996)



DSG vs LNG: effetti sull'ovulazione

Progesterone	Desogestrel 75 mcg/die		Levonorgestrel 30 mcg/die	
	Cicli di trattamento 7	Cicli di trattamento 12	Cicli di trattamento 7	Cicli di trattamento 12
< 10 nmol/L	97%	97%	34%	50%
10-30 nmol/L	3%	0%	28%	11%
> 30 nmol/L	0%*	3%*	38%	39%

*p<0.01 vs LNG

(Rice et al, 1999)



Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review

Ian Milson, Tjeerd Korver

J Fam Plann Reprod Health Care 2008; 34:237-246

COCs 30-35 mcg	2.00	%
COCs 15-20 mcg	1.10	%
DSG POP	1.25	%
POPs tradizionali	42.60	%



DSG-POP: inibizione dell'ovulazione dopo ritardo nell'assunzione (12 ore)

Table 3
Maximum progesterone levels during treatment

Parameter	Statistic	Group A (N=53)	Group B (N=50)	Overall (N=103)
Max P (nmol/L)	Mean \pm SD	3.2 \pm 2.3	4.2 \pm 7.2	3.7 \pm 5.3
	Median (range)	2.5 (1.7–13.9)	2.5 (1.8–52.2)	2.5 (1.7–52.2)

	Gruppo A	Gruppo B	Compl.
Max P > 16 nmol/L	0	1	1

Gruppo A: compressa assunta con 12 ore di ritardo in tre giorni non consecutivi del 1° ciclo

Gruppo B: compressa assunta con 12 ore di ritardo in tre giorni non consecutivi del 2° ciclo

(Korver et al, 2005)



DSG-POP: ritorno dell'ovulazione dopo sospensione

Table 4
Return of ovulation

Parameter ^a	Statistic	Group A (n=52) ^b	Group B (n=47) ^b	Overall (N=99) ^b
Posttreatment day	Mean ± SD	16.9 ± 7.3	17.6 ± 7.6	17.2 ± 7.4
	Median (range)	15.0 (7-30)	16.0 (7-30)	15.0 (7-30)
Subjects with ovulation ≤5 days posttreatment	n	0	0	0

	Gruppo A	Gruppo B	Compl.
Median (range)	15.0 (7-30)	16.0 (7-30)	15.7 (7-30)

Gruppo A: tre compresse assunte con 12 ore di ritardo in giorni non consecutivi del 1° ciclo

Gruppo B: tre compresse assunte con 12 ore di ritardo in giorni non consecutivi del 2° ciclo

(Korver et al, 2005)



DSG vs LNG: efficacia contraccettiva

POP	Anni donna d'uso	No. di gravidanze	Pearl index
Desogestrel 75 mcg/die	727	1	0.14
Levonorgestrel 30 mcg/die	257	3	1.17

Coll. Study Group, 1998

COCs

EE 20 mcg + DRSP 3 mg (24/4)	2004	16	0,41
---------------------------------	------	----	------

Bayer Schering Pharma, data on file

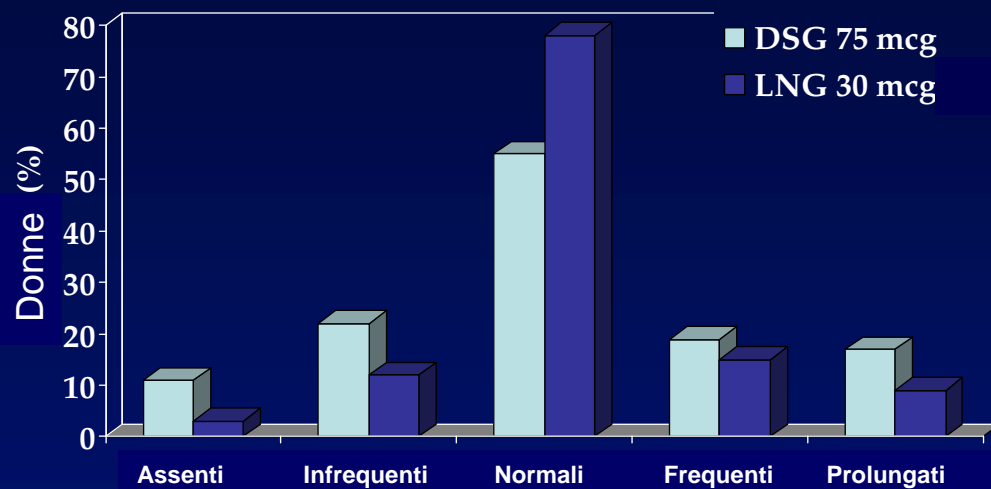


Possibili aree di discussione:

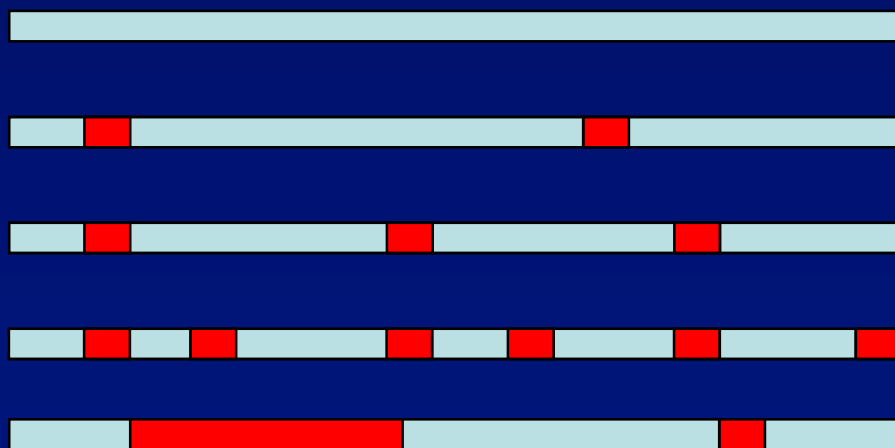
- Efficacia contraccettiva
- **Tollerabilità**
- Sicurezza
- Accettabilità



DSG vs LNG: andamento iniziale dei sanguinamenti



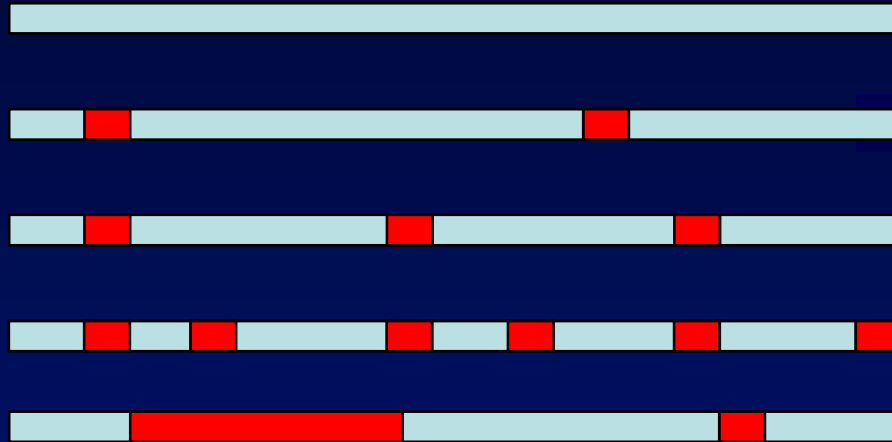
Coll. Study Group, 1998



Belsey EM, et al, 1988

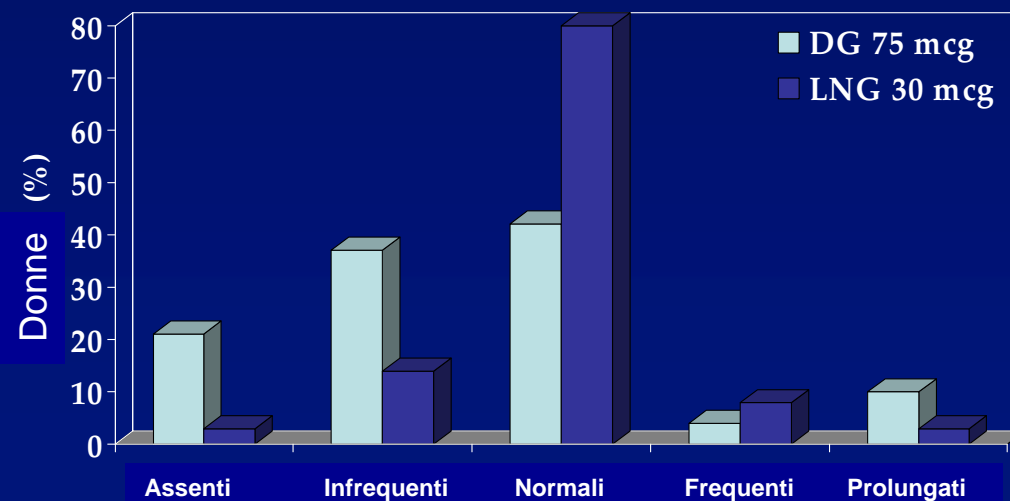


DSG vs LNG: andamento tardivo dei sanguinamenti



Belsey EM, et al, 1988

90 giorni



Coll. Study Group, 1998

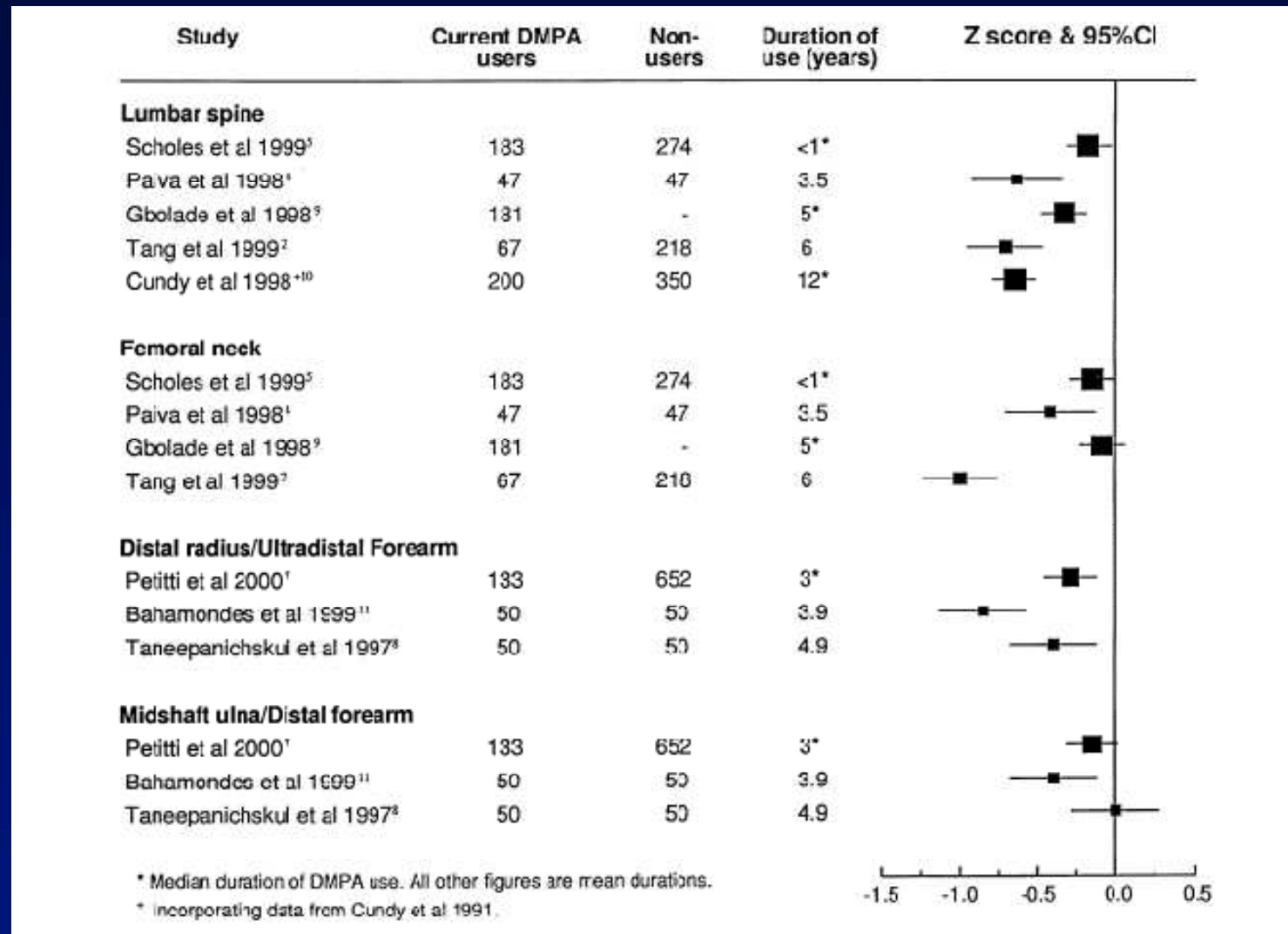


Possibili aree di discussione:

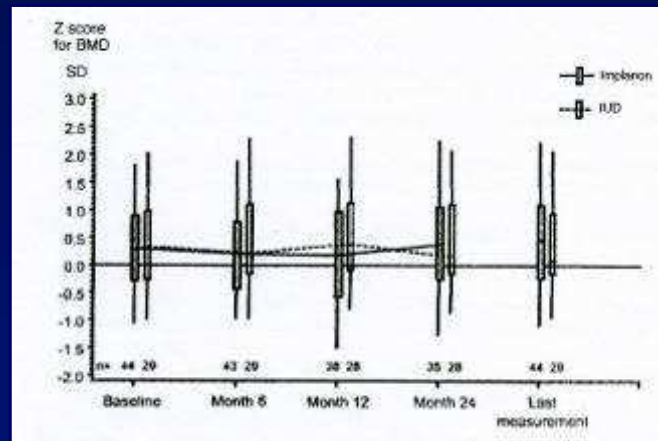
- Efficacia contraccettiva
- Tollerabilità
- **Sicurezza**
- Accettabilità



DMPA e BMD: cross-sectional studies



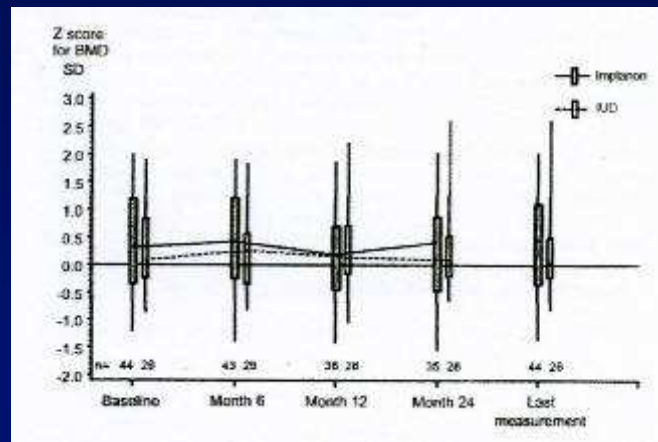
Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon[®] compared to a non-hormonal method of contraception.



BMD at lumbar spine: z-score during treatment

Beerthuisen R, et al, 2000

Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon[®] compared to a non-hormonal method of contraception.



BMD at femoral neck: z-score during treatment

Beerthuisen R, et al, 2000



“There is no evidence of an effect of Implanon use on bone mineral density”.

National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005

WHO statement on hormonal contraception and bone health, 2006

3. Recommendations

With regard to bone metabolism:

- There should be no restriction on the use of DMPA, including no restriction on duration of use, among women aged 18–45 years who are otherwise eligible to use the method.
- Among adolescents (menarche to <18) and women over 45 years, the advantages of using DMPA generally outweigh the theoretical safety concerns

Nessuna limitazione all'uso degli altri metodi contraccettivi a base di soli progestinici, compresa nessuna limitazione sulla durata dell'uso.

- methods, including no restrictions on duration of use.
- There should be no restriction on the use of combined hormonal contraceptive methods among women who are otherwise eligible to use these methods, including no restrictions on duration of use.



Possibili aree di discussione:

- Efficacia contraccettiva
- Tollerabilità
- Sicurezza
- **Accettabilità**



Indicazioni all'uso del progestinico solo in alternativa all'EP:

- Post-partum, non allattamento ≤ 1 gg
- Post-partum, allattamento, > 6 sett



Indicazioni all'uso del progestinico solo in alternativa all'EP:

- Fumo di sigaretta, > 35 aa
- Ipertensione arteriosa non controllata
- Diabete con vasculopatia e/o > 20 aa di durata
- Eemicrania con/senza aura



Indicazioni all'uso del progestinico solo in alternativa all'EP:

- Trombosi venosa profonda progressiva
- Chirurgia con immobilizzazione prolungata
- Mutazioni trombogeniche accertate
- Valvulopatia cardiaca complicata



Indicazioni all'uso del progestinico solo in alternativa all'EP:

- Colecistopatia sintomatica
- Pregressa colestasi associata ad EP