



***Spedali Civili / Università di Brescia***

***Clinica Ostetrico-Ginecologica***

***Direttori: Prof. Sartori E. & Odicino F.***

***Centro di Ginecologia Endocrinologica***



**LA GESTIONE CONDIVISA DELLA SALUTE DELLA DONNA  
TRA MEDICO DI MEDICINA GENERALE E SPECIALISTA**

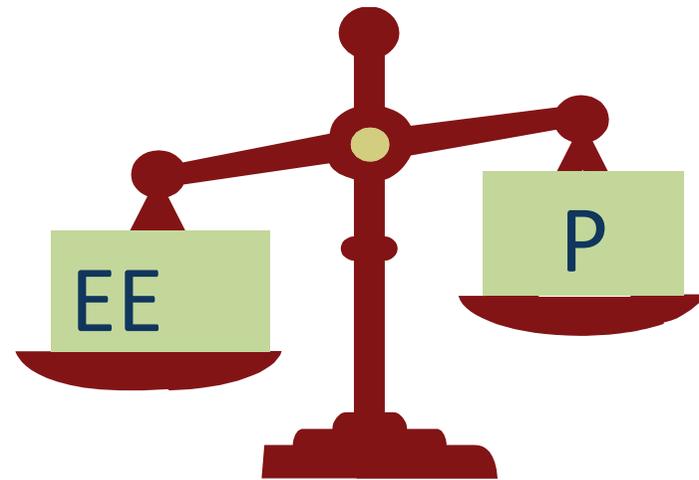
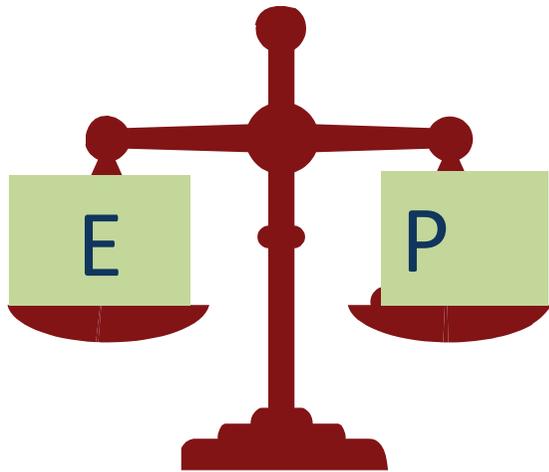
**Brescia 29/10/2016**

**Quadro generale, criteri di eligibilità  
della contraccezione ormonale  
e gestione della terapia**

**Dr A. Gambera**

***Ginecologia Endocrinologica  
Ginecologia Pediatrica, Infanzia e Adolescenza  
Menopausa e Climaterio***

CO



## Criteria

- **Eta'**
- ' ■
- **Patologie/problematiche**
- ' ■
- **Esigenze specifiche**

## Prescriptive variables

Dosaggio E

Tipo P

Bilancio Associazione

Vie somministrazione

Risposta individuale

# Effetti collaterali dei COC

## Estrogenodipendenti

tensione mammaria

nausea

Emicrania

aumento di peso

edemi

Leucorrea

alterazioni della coagulazione

alterazioni del metabolismo

lipidico e glucidico

## Progestinico dipendenti

riduzione della libido

depressione premenstruale

secchezza vaginale

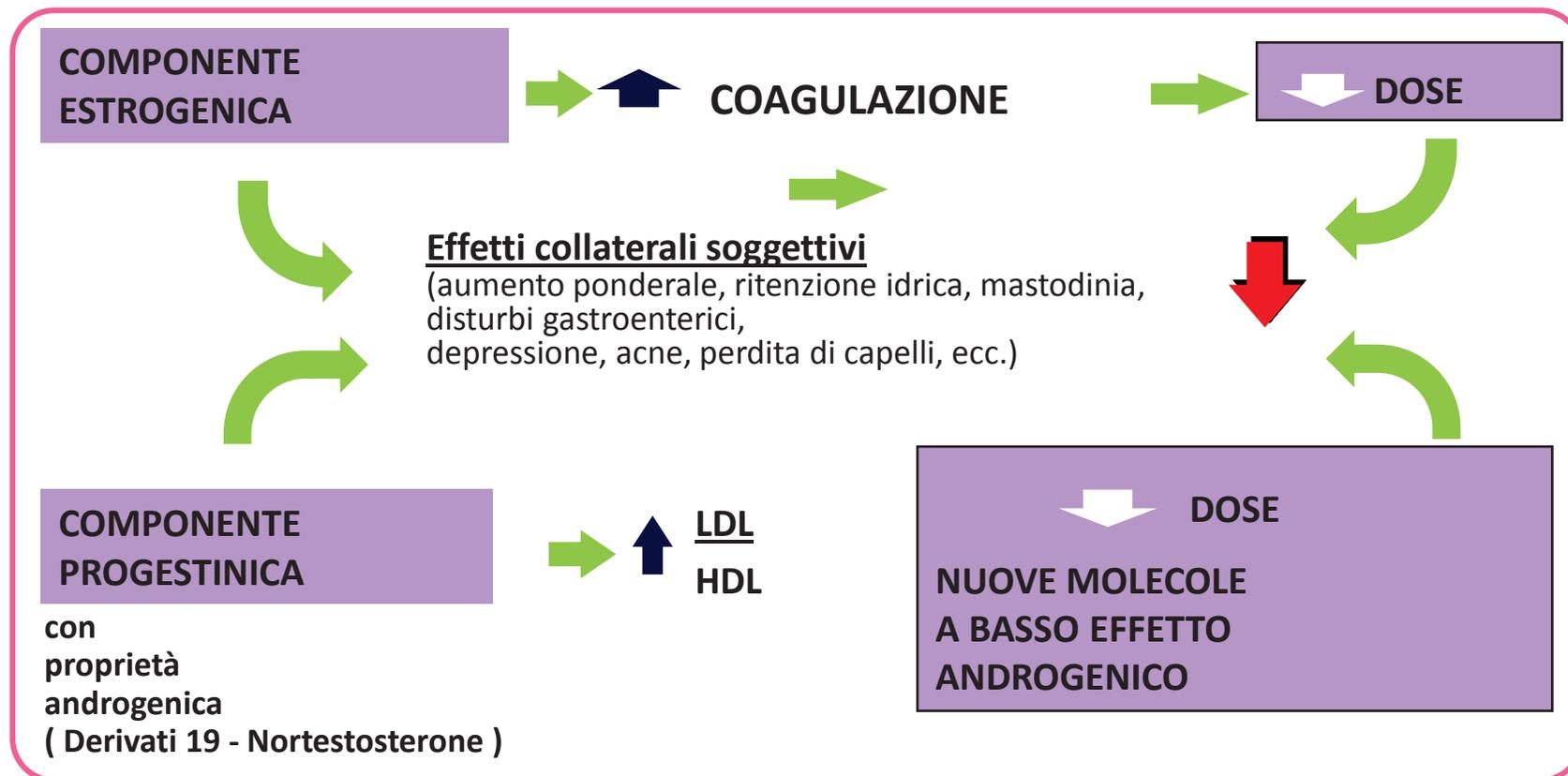
riduzione del flusso mestruale

aumento di peso

acne, seborrea, capelli grassi



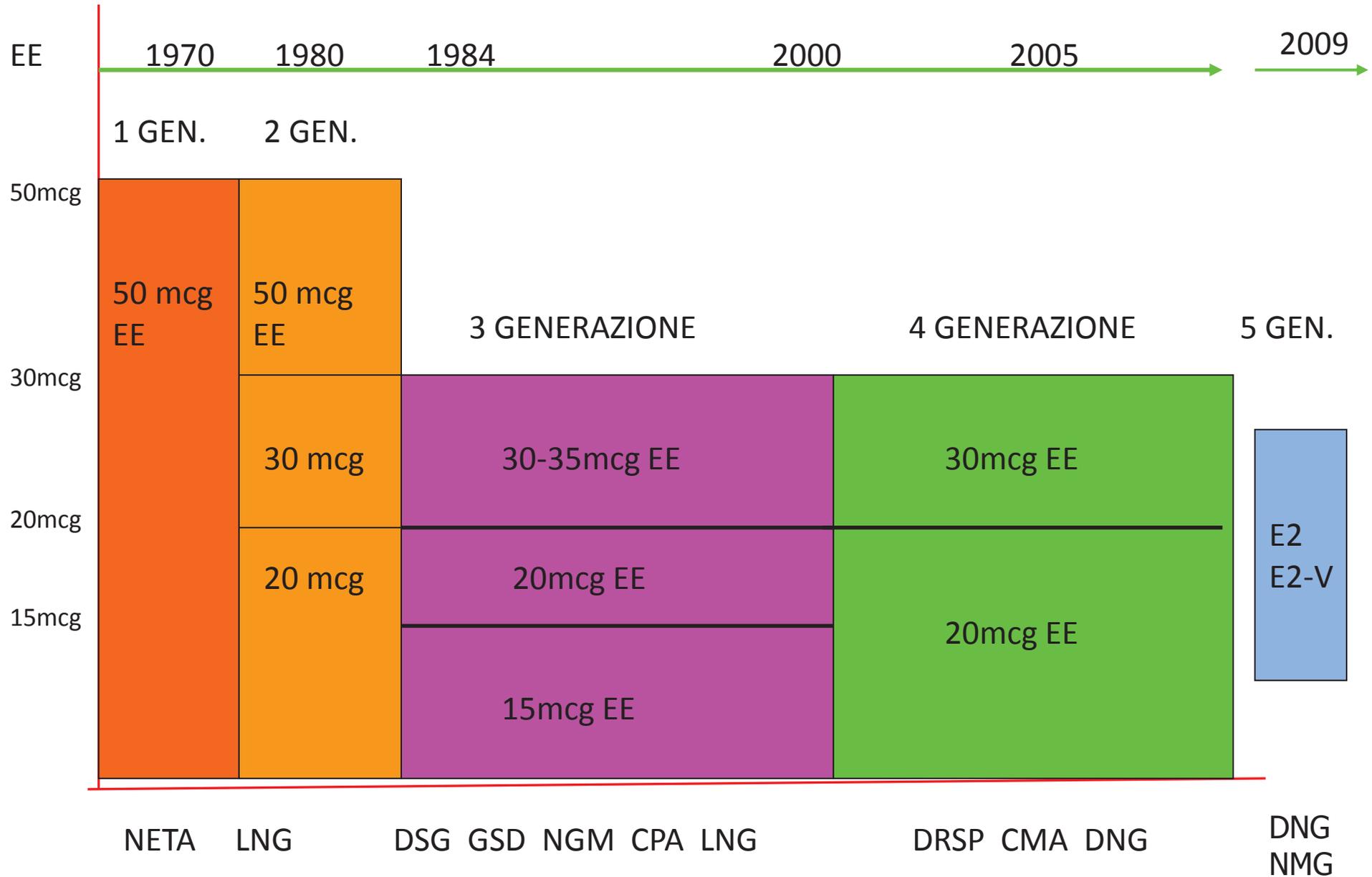
**Attività  
androgenica**



La ricerca farmaceutica nel corso degli anni si è posta come obiettivo la riduzione degli effetti collaterali soggettivi, metabolici e coagulativi dei preparati estroprogestinici mediante:

1. Progressiva riduzione delle dosi
2. Introduzione di nuove molecole progestiniche con minor effetto androgenico

# EVOLUZIONE DEI CO



# DIVERSI PROGESTINICI

## GENERAZIONI

✉ **Prima generazione (anni '60 🇮🇹):**

- *Etinodiol diacetato*
- *Linogestranol*
- *Noretisterone*
- *Noretisterone acetato*
- *Noretinodrel*

✉ **Seconda generazione (anni '80 🇮🇹):**

- *Norgestrel*
  - *Levonorgestrel*
- EE

✉ **Terza generazione (anni '90 🇮🇹):**

- *Gestodene*
  - *Desogestrel*
- EE

✉ **Quarta generazione (anni '00 🇮🇹):**

- *Drospirenone, Clormadinone acetato, Dienogest*

✉ **Quinta generazione (anni '10 🇮🇹):**  
*Pillole con E2*

E2

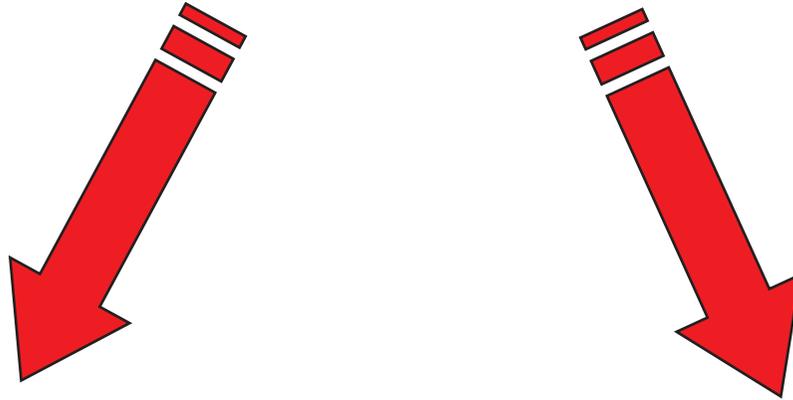
*I progestinici di prima generazione furono somministrati a dosi elevate e vennero successivamente sostituiti da molecole efficaci a dosaggio più basso (progestinici di seconda generazione).*

Il successivo passaggio generazionale vide la diffusione di progestinici a **maggiore selettività** e con minori effetti collaterali metabolici ed estetici (*progestinici di terza generazione*).



**Quadrifasica E2/DNG**  
**Monofasica E2/Nomac**

## Quale CO?



### • Contraccezione

**Dose**  
**Antip e tipo**  
**- via**

### Terapia

**Antiandrogenica**  
**Estrogenica**  
**Bi/trifasica**  
**Selettiva**  
**Dose maggiore**

# INCIDENZA TEV IN BASE ALL'ETÀ

Età	Incidenza per 10.000 donne/anno	RR ( 95%)	p
15 - 19	0.7		
20 - 24	2.1	1.32 ( 1.13 – 1.54 )	< 0.01
25 - 29	2.9	1.99 ( 1.66 - 2.38 )	< 0.01
30 - 34	3.2	2.91 ( 2.40 – 3.55 )	< 0.01
35 - 39	3.5	4.01 ( 3.31 - 4.87 )	< 0.01
40 - 44	4.8	5.29 ( 3.46 – 6.41)	< 0.01
45 - 49	5.8	6.58 ( 5.43 - 1.99 )	< 0.01

*Lidegaard et al 2011*

# RISCHIO TROMBO-EMBOLICO

CO 2° GENERAZIONE 20/100 000

CO 3° GENERAZIONE 40/100 000

CO 4° DRSP 60/100 000

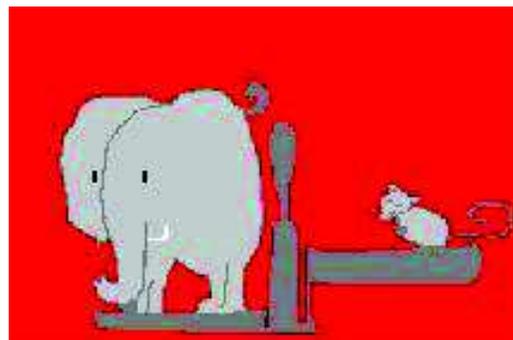
CO 5° E2v ?

GRAVIDANZA 80-180/100 000

**PILLOLE DI 3°-4° GENERAZIONE A CLIMA PREVALENTEMENTE ESTROGENICO?**



**SCREENING NON ADEGUATO NELLA PRESCRIZIONE DEGLI ESTRO PROGESTINICI?**



# CONTRACCETTIVI ORMONALI

**Indici di aumentato rischio trombo-embolico sono:**

- la **storia personale** positiva e la **familiarità**, che spesso si associano a disturbi della **coagulazione**.
- il **fumo** di sigaretta nelle donne di età superiore ai 35 anni costituisce un fattore di rischio molto importante, in quanto aumenta circa di 5 volte il tasso di mortalità cardiovascolare.

**Altri fattori di rischio cardiovascolare indipendenti che si sommano all'età:**  
**l'ipertensione, il diabete e l'alterato metabolismo lipidico**

# RISCHIO TROMBO-EMBOLICO

## Fattori Acquisiti

- **Tossicodipendenze** (microembolizzazioni da droghe iniettate per via venosa)
- **Carenza di folati** (comparsa di iperomocisteinemia)
- **Diabete**
- **Patologie Autoimmuni** (presenza di anticorpi antifosfolipidi)
- **Fumo**
- **Sovrappeso**
- **Ipertensione**

# Genetic thrombophilic condition

	Prevalence in general population
Deficit AT III	0.1
Deficit protein C	0.3
Deficit protein S	0.1
<b>Elevated APC-resistance (Leiden Factor V)</b>	<b>5.7</b>
<b>Mutation of prothrombin gene (G20210A)</b>	<b>2</b>
Elevated-Homocysteine	<b>10</b>

# INFARTO

## INCIDENZA ANNUALE/100 000

### <35 aa

■ Non fumatrici	4
■ Non fumatrici + pillola	4
■ Fumatrici	8
■ Fumatrici + pillola	43

### >35 aa

■ Non fumatrici	10
■ Non fumatrici + pillola	40
■ Fumatrici	88
■ Fumatrici + pillola	485

# RISCHIO DI INFARTO IN BASE ALLA DOSE DI EE

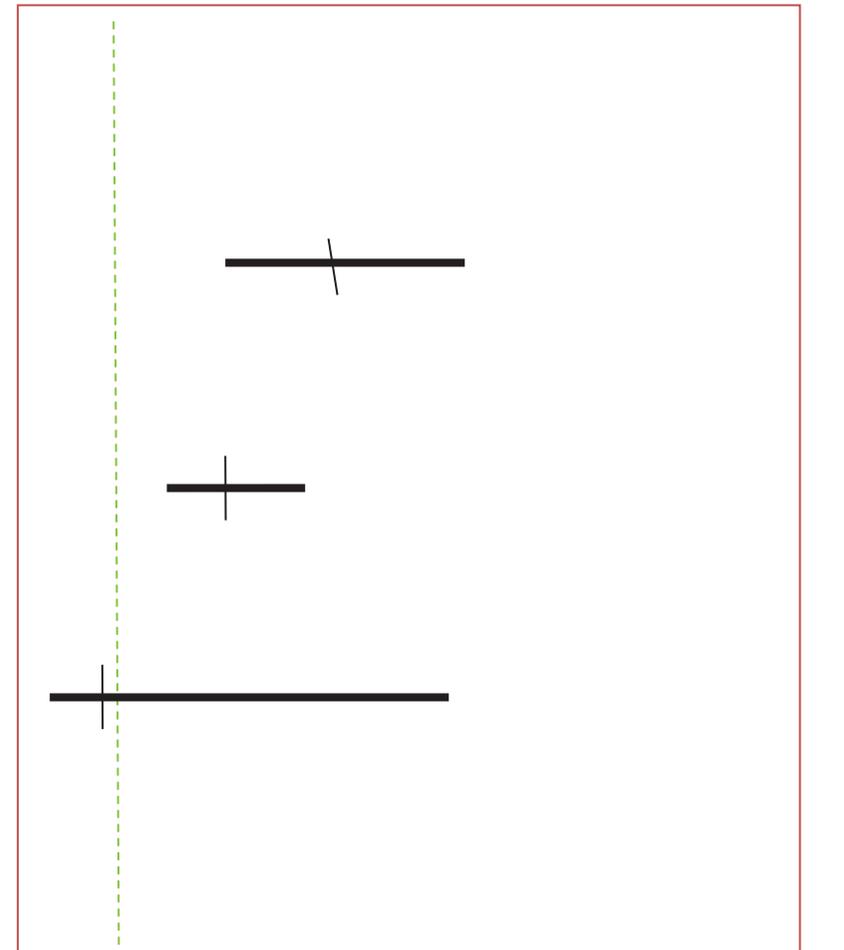
RR (95% CI)

EE > 50 mcg 3.62 (2.22-5.90)

EE = 30-49mcg 1.97 (1.43-2.71)

EE = 20 mcg 0.92 (0.21-4.08)

IL R di eventi cardiovascolari gravi è maggiore  
con l'uso di contraccettivi di 2 generazione



## Fattori di Rischio x ictus ischemico

	RR(Europ)	RR(USA)
Uso CO	3	
Ipertensione	4.59	7.7
→ Ipertensione+CO	10.7	14.5
Fumo	1.24	1.26
→ Fumo + CO	7.2	4.8

# ESAMI DEL SANGUE PRELIMINARI?

*Sono necessari?*

*Due linee guida e una Dichiarazione di consenso tra esperti raccomandano di non considerare l'esecuzione di esami ematologici come un prerequisito all'inizio della contraccezione ormonale.*

**WHO** (World Health Organization)

**RCOG** (Royal College of Obstetrician and Gynaecologists)

**IPPF** (International Planned Parenthood Federation)

**SOGC** (Society Obstetrician Gynaecologists Canada)

**ANAES** (Agence nationale d'accreditation et d'evaluation en sante)

**Le linee guida RCOG (Royal College Obstetricians and Gynaecologists 2010) affermano che lo screening di routine per la trombofilia prima dell'uso dei contraccettivi orali non è raccomandato nelle donne con anamnesi personale e familiare negativa.**

**Il parere della SIMG su rischio trombotico e pillola**

**Donna con TVE  
improbabile**

**Donna con familiarità  
x TVE importante**

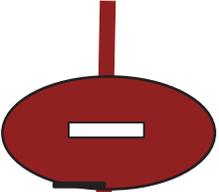
Anamnesi



**Consulto con  
ematologo**

**Sì CO**

**Donna con mutazione nota**



# QUALI SONO I FATTORI CHE AUMENTANO IL RISCHIO TEV NELLE UTILIZZATRICI DI CO?

## Fattori individuali:

Età  
Precedenti episodi trombotici  
Familiarità  
  
Obesità (BMI  $\geq 30$ )  
Alcune epatopatie (deficit AT 3)  
Tossicodipendenze

FUMO

Trombofilia

Malattie autoimmuni

## Fattori intercorrenti:

Intervento chirurgico  
Immobilità prolungata  
Traumi  
Puerperio (4-6 sett.)



CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA,  
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE  
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA  
TEL. 0649904160- FAX 0649904170



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 October 2013  
EMA/607314/2013

Il PRAC conferma che i benefici di tutti i contraccettivi orali combinati (COC) continuano a superarne i rischi

Quando si prescrive un COC, i medici dovrebbero valutare regolarmente il rischio individuale di ciascuna una donna di presentare coaguli di sangue, così come i cambiamenti di rischio nel tempo. I fattori di rischio comprendono, tra gli altri, il fumo, il sovrappeso, l'età, le emicranie, una storia familiare di TEV e l'aver partorito nelle precedenti settimane. I medici dovrebbero anche pesare il rischio di TEV in confronto con gli altri COC disponibili.

*PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee dell'EMA*

Il rischio di TEV associato all'uso dei COC differisce tra i medicinali a seconda del tipo di progestinico che contengono. Dopo aver valutato tutti i dati disponibili, il PRAC ha concluso che:

- Il rischio è più basso con l'uso dei COC contenenti i progestinici levonorgestrel, norgestimate e noretisterone: si stima che ogni anno ci saranno tra 5 e 7 casi di TEV per 10.000 donne che fanno uso di questi farmaci.
- Il rischio è stato stimato più alto con l'uso dei progestinici etonogestrel e norelgestromina, con 6- 12 casi per 10.000 donne ogni anno.
- Il rischio è anche stimato essere superiore con l'uso dei progestinici gestodene, desogestrel, drospirenone, con 9-12 casi annui per 10.000 donne.
- Per i COC contenenti clormadinone, dienogest e nomegestrolo, i dati disponibili non sono sufficienti per sapere come il rischio si confronti con quello degli altri COC, ma ulteriori studi sono in corso o in programma.

**1° scelta    Levonorgestrel**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 Novembre 2013  
EMA/709120/2013

## I benefici dei contraccettivi ormonali combinati (COC) continuano a superarne i rischi – il CHMP concorda con le raccomandazioni del PRAC

Informazioni sui medicinali da aggiornare per aiutare le donne a prendere decisioni informate circa la loro scelta di contraccezione

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha ora completato la sua rivalutazione dei contraccettivi ormonali combinati (COC), in particolare del rischio di tromboembolia venosa (TEV o coaguli di sangue nelle vene) associato al loro uso. Il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei medicinali ha concluso che i benefici dei COC nel prevenire gravidanze indesiderate continuano a superare i loro rischi, e che il ben noto rischio di TEV associato all'uso di tutti i COC è basso.

<b>Rischio di sviluppare un coagulo di sangue (TEV) in un anno</b>	
Donne <b>che non assumono</b> una compressa/cerotto/anello ormonale combinato e che non sono incinte	Circa 2 su 10000 donne
Donne che assumono un COC contenente <b>levonorgestrel, noretisterone o norgestimate</b>	Circa 5-7 su 10000 donne
Donne che assumono un COC contenente <b>etonogestrel o norelgestromina</b>	Circa 6-12 su 10000 donne
Donne che assumono un COC contenente <b>drospirenone, gestodene o desogestrel</b>	Circa 9-12 su 10000 donne
Donne che assumono un COC contenente <b>clormadinone, dienogest o nomegestrolo</b>	Non ancora noto <sup>1</sup>

Non vi è alcuna evidenza di differenze tra COC a basso dosaggio nel loro rischio di tromboembolia arteriosa (TEA).

Poiché i fattori di rischio individuali di una donna cambieranno nel corso del tempo, vi è la necessità di rivalutare periodicamente l' idoneità del suo contraccettivo.

# CRITERI MEDICIEDI ELEGGIBILITÀ



Pillola  
Estroprogestinica (EP)

solo progestinica  
(POP)

## ■ Rischio tromboembolico

immobilità prolungata

trombofilie

familiarità I grado

4

4

2/3

2

2

1

## ■ Valvulopatie cardiache

non complicate

complicate

2

4

1

1

## ■ Diabete complicato

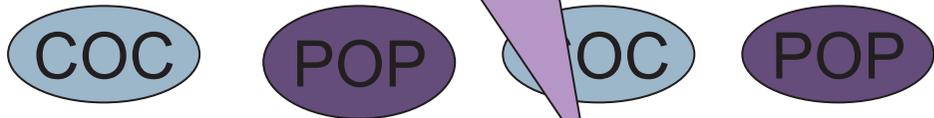
(nefro-retino-neuropatia)

3/4

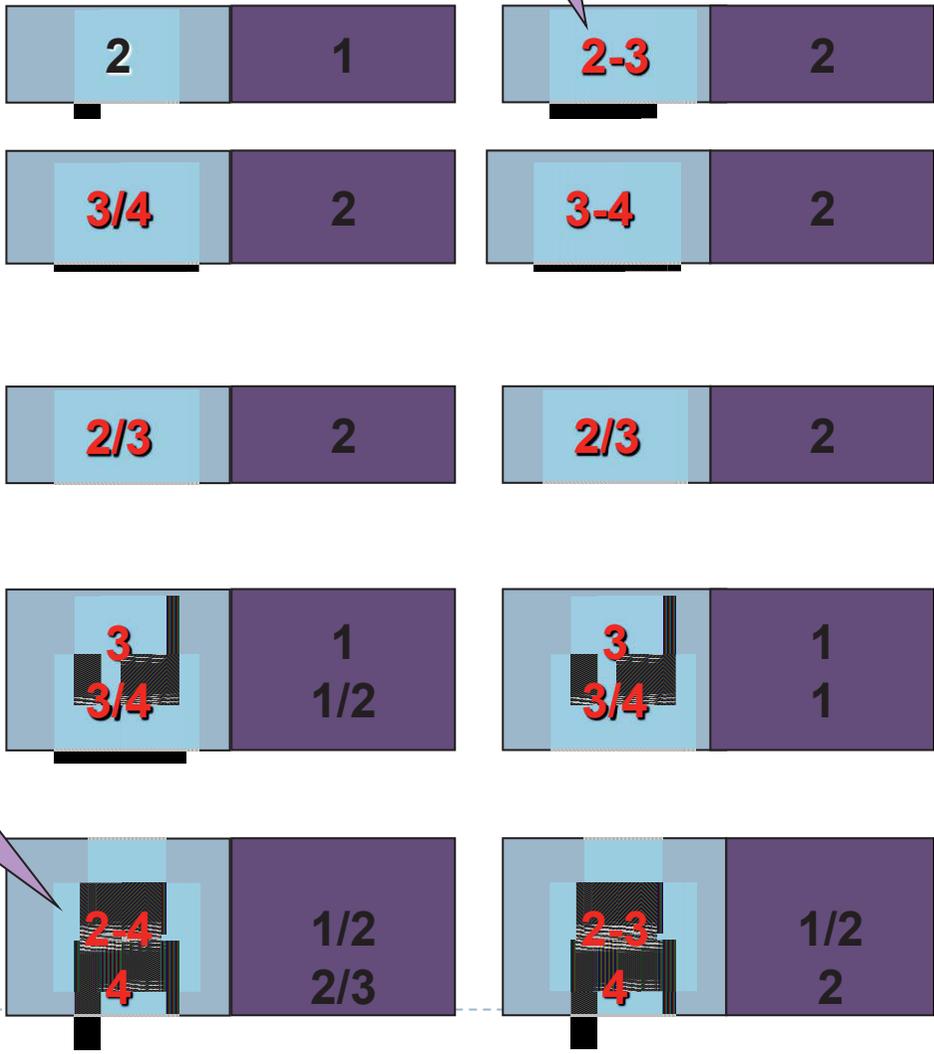
2



2 BMI 30-34  
3 BMI > 35



- Obesità
- Fattori di rischio multiplo per disturbi cardiovascolari:  
- età, fumo, ipertensione
- Iperlipidemie
- Ipertensione  
- adeguata, controllata  
- moderata/severa
- Cefalea  
- senza aura  
- con aura



2/3 age < 35  
3/4 age > 35





*Associazione Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Gennaio 2014

- Il rischio di tromboembolia con un COC è più elevato:
  - durante il primo anno d'impiego;
  - quando se ne riprende l'uso dopo una pausa nell'assunzione di 4 o più settimane.
- Si pensa che i COC contenenti etinilestradiolo in combinazione con levonorgestrel, norgestimato o noretisterone abbiano il rischio più basso di causare tromboembolia venosa

**La presenza di più di uno di questi fattori di rischio può significare che un COC non deve essere usato.**

**Si ricordi che i fattori di rischio di una donna possono variare nel tempo. E' dunque importante utilizzare questa lista di controllo ad ogni consulto.**

<p><b>Discuta con la donna l'opportunità di utilizzare un COC nel caso in cui venga barrata una qualsiasi casella di questa sezione:</b></p>	<input type="checkbox"/> Se il suo indice di massa corporea (BMI) superi i 30 kg/m <sup>2</sup> .
<input type="checkbox"/> Se ha un'età superiore ai 35 anni.	<input type="checkbox"/> Se sia una fumatrice. Qualora lo sia e sia anche oltre i 35 anni d'età, dovrà essere <u>vivamente invitata a smettere di fumare o ad usare un metodo contraccettivo non-ormonale.</u>
<input type="checkbox"/> Se ha una pressione arteriosa elevata, ad esempio una sistolica di 140-159 od una diastolica di 90-99 mmHg.	<input type="checkbox"/> Se ha un parente stretto che abbia presentato un episodio tromboembolico (vedere la lista sopra riportata) in giovane età (cioè al di sotto dei 50 anni).
<input type="checkbox"/> Se ha personalmente, o tra i familiari stretti, una lipidemia molto elevata.	<input type="checkbox"/> Se soffre di emicrania.
<input type="checkbox"/> Se ha una patologia cardiovascolare quale fibrillazione atriale, aritmia, malattia coronarica, malattia valvolare cardiaca.	<input type="checkbox"/> Se è affetta da diabete mellito.
<input type="checkbox"/> Se ha partorito nelle ultime settimane.	<input type="checkbox"/> Se ha intenzione di intraprendere un viaggio aereo a lungo raggio (oltre le 4 ore) o viaggio per oltre 4 ore al giorno.
<input type="checkbox"/> Se ha un qualsiasi'altra condizione medica che possa aumentare il rischio di trombosi (come cancro, lupus eritematoso sistemico, anemia falciforme, morbo di Crohn, colite ulcerosa, sindrome emolitico-uremica).	<input type="checkbox"/> Se sta assumendo qualsiasi altro farmaco che possa incrementare il rischio di trombosi (come corticosteroidi, neurolettici, antipsicotici, antidepressivi, chemioterapici ed altri).



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Non usi un COC se barra una qualsiasi casella di questa sezione. Nel caso in cui la donna abbia:**

- Riscontro anamnestico od in corso di un evento tromboembolico come ad esempio una trombosi venosa profonda, un'embolia polmonare, un attacco cardiaco, un ictus, un attacco ischemico transitorio, un'angina pectoris.
- Conoscenza personale di un disturbo della coagulazione del sangue.
- Storia di emicrania con aura.
- Diabete mellito con complicanze vascolari.
- Pressione arteriosa molto elevata, cioè una sistolica  $\geq 160$  od una diastolica  $\geq 100$  mmHg.
- Lipidemia molto elevata.

- Previsione di un intervento chirurgico maggiore o di un periodo di immobilizzazione prolungato. In tal caso, interromperne l'uso e consigliare un metodo contraccettivo non-ormonale per almeno 4 settimane prima e 2 settimane dopo la ripresa completa della deambulazione.

# IMPORTANZA della SELEZIONE !

## Anamnesi



Fumatrici > 35 aa  
Ipertese scompenstate  
Trombo-flebiti  
Epatiti-Nefriti  
sanguinamenti  
non diagnosticati

Obese / Diabetiche  
Dislipidemiche

## Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus (Review) 2014

Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

Current evidence suggests no major differences in carbohydrate metabolism between different hormonal contraceptives in women without diabetes. We cannot make strong statements due to having few studies that compared the same types of contraceptives. Many trials had small numbers of participants and some had large losses. Many of the earlier studies had limited reporting of methods.

We still know very little about women at risk for metabolic problems due to being overweight. More than half of the trials had weight restrictions as inclusion criteria. Only one small trial stratified the groups by body mass index (obese versus normal).

## COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES (CHCs)

CHCs 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 I = initiation, C = continuation				CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	COC	P	CVR	CIC	
† recommendations reviewed for the MEC 5 <sup>th</sup> edition, further details after this table * additional comments after this table	COC = combined oral contraceptive P = combined contraceptive patch CVR = combined contraceptive vaginal ring CIC = combined injectable contraceptive				 World Health Organization  <b>Medical eligibility criteria for contraceptive use Fifth edition 2015</b>

### ENDOCRINE CONDITIONS

#### DIABETES

a) History of gestational disease	1	1	1	1	<b>Evidence:</b> The development of non-insulin-dependent diabetes in women with a history of gestational diabetes is not increased by the use of COCs (412–419). Likewise, lipid levels appear to be unaffected by COC use (420–422).
b) Non-vascular disease					<b>Evidence:</b> Among women with insulin- or non-insulin-dependent diabetes, COC use had limited effect on daily insulin requirements and no effect on long-term diabetes control (e.g. haemoglobin A1c levels) or progression to retinopathy. Changes in lipid profile and haemostatic markers were limited, and most changes remained within normal values (419, 422–430).
i) non-insulin dependent	2	2	2	2	
ii) insulin dependent	2	2	2	2	
c) Nephropathy/retinopathy/neuropathy	3/4	3/4	3/4	3/4	<b>Clarification:</b> The category should be assessed according to the severity of the condition.
d) Other vascular disease or diabetes of > 20 years' duration	3/4	3/4	3/4	3/4	<b>Clarification:</b> The category should be assessed according to the severity of the condition.

## 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)			

### ENDOCRINE CONDITIONS

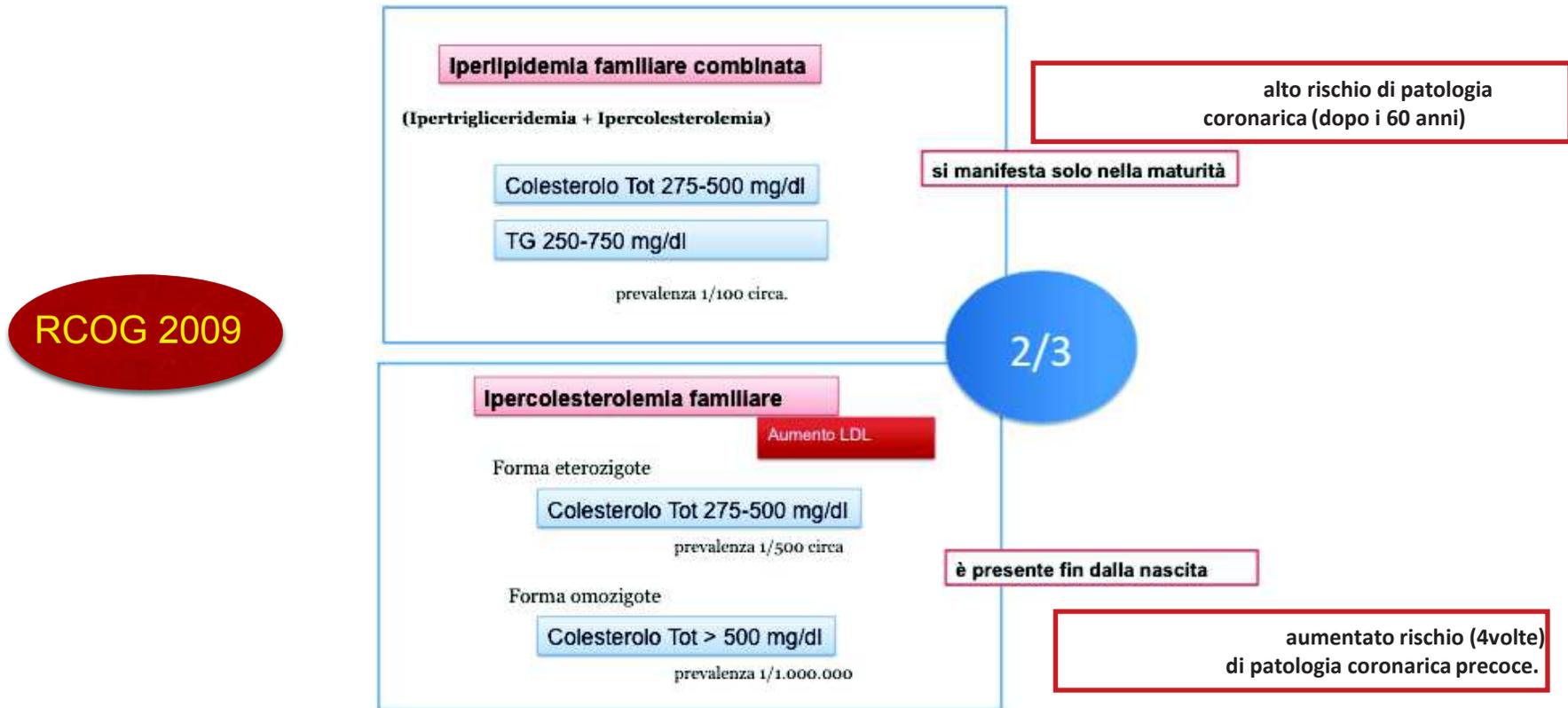
CONDITION	POP	DMPA/ NET-EN	LNG/ETG	EVIDENCE
<b>DIABETES*</b>				
a) History of gestational disease	1	1	1	<b>Evidence:</b> POCs had no adverse effects on serum lipid levels in women with a history of gestational diabetes in 2 small studies (209, 210). There is only limited and inconsistent evidence regarding the development of non-insulin-dependent diabetes among users of POCs with a history of gestational diabetes (211–214).
b) Non-vascular disease				<b>Evidence:</b> 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	

## 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	Cu-IUD = copper-bearing IUD LNG-IUD = levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours)		
* additional comments after this table			
<b>ENDOCRINE CONDITIONS</b>			
<b>DIABETES</b>			
a) History of gestational disease	1	1	
b) Non-vascular disease			
i) non-insulin-dependent	1	2	<b>Evidence:</b> 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).
ii) insulin-dependent	1	2	
c) Nephropathy/retinopathy/neuropathy	1	2	
d) Other vascular disease or diabetes of > 20 years' duration	1	2	

# Dislipidemia e rischio cardiovascolare



- Le linee guida del WHO (2015) non specificano i livelli lipidici raccomandabili, ma collocano l'uso di COC in soggetti con dislipidemia senza altri fattori di rischio in categoria 2 (sottolineando sempre che occorre valutare il tipo e la gravità della dislipidemia e soprattutto la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari)
- L'OMS specifica, inoltre, che lo screening di routine non è appropriato per la rarità della condizione ed il costo elevato dello screening.

## COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES (CHCs)

CHCs 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				
	COC	P	CVR	CIC	
<p>† recommendations reviewed for the MEC 5<sup>th</sup> edition, further details after this table</p> <p>• additional comments after this table</p> <p>KNOWN DYSLIPIDAEMIAS WITHOUT OTHER KNOWN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS †</p>	<p>COC = combined oral contraceptive</p> <p>P = combined contraceptive patch</p> <p>CVR = combined contraceptive vaginal ring</p> <p>CIC = combined injectable contraceptive</p> <p>2</p>	2	2	2	<p><u>Clarification</u>: Routine screening is not appropriate because of the rarity of the condition and the high cost of screening. Increased levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) and triglycerides, as well as a decreased level of high-density lipoprotein (HDL), are known risk factors for cardiovascular disease. Women with known severe genetic lipid disorders are at much higher lifetime risk for cardiovascular disease and may warrant further clinical consideration.</p> <p><u>Evidence</u>: Limited evidence on use of CHCs among women with dyslipidaemia and risk of cardiovascular outcomes provided inconsistent results. One study suggested an increased risk for MI among COC users with hypercholesterolaemia compared to non-users without hypercholesterolaemia (217); 1 study suggested an increased risk for VTE and for stroke among COC users with dyslipidaemia compared to COC users without dyslipidaemia (22); and 1 study suggested no worsening of lipid abnormalities among CHC users with dyslipidaemia compared to non-users with dyslipidaemia (218). No evidence of risk for pancreatitis was identified.</p>
<h2>PROGESTOGEN-ONLY CONTRACEPTIVES (POCs)</h2>					
<p>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.</p>					
CONDITION	CATEGORY				CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	I = initiation, C = continuation				
	POP	DMPA/ NET-EN	LNG/ETG		
<p>† recommendations reviewed for the MEC 5<sup>th</sup> edition, further details after this table</p> <p>• additional comments after this table</p> <p>KNOWN DYSLIPIDAEMIAS WITHOUT OTHER KNOWN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS</p>	2	2	2	2	<p><u>Clarification</u>: Routine screening is not appropriate because of the rarity of the condition and the high cost of screening.</p>

# Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare

- Metodi contraccettivi alternativi, quali i dispositivi intrauterini, dovrebbero essere preferiti se la paziente presenta

ACOG 2006

- LDL maggiori di 160 mg/dl
- HDL inferiori a 35 mg/dl
- TRIGLICERIDI superiori a 250 mg/ dl
- Multipli fattori di rischio cardiovascolare

## • FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

- fumo
- consumo di alcool
- pressione arteriosa
- BMI
- glicemia
- funzionalità renale
- funzionalità epatica
- funzionalità tiroidea

# ANAMNESI PERSONALE

## Fattori di rischio cardiovascolare

- **ETA'**: se superiore ai **35 anni**
- **FUMO**: **> 15 sig/die** producono un aumento delle concentrazioni nel plasma di fibrinogeno ed una riduzione dell'attività fibrinolitica
- **IPERTENSIONE**: con valori **> 140/90 mmHg** aumenta il rischio di stroke
- **EMICRANIA**: in particolare con aura
- **DISLIPIDEMIA**: **HDL-C <35 mg/dL**
- **OBESITA'**: **BMI > 30**
- **DIABETE**: **rischio** cardiovascolare aumentato di **6-7 volte** (iperglicemia ed iperinsulinemia)
- **IPERTRIGLICERIDEMIA**: **> 250 mg/dL** provoca un aumento dei fattori VIII e XII della coagulazione e predispone ad un aumentato rischio per pancreatite acuta

# Contraccettivi solo progestinici



## VANTAGGI

Basso impatto metabolico

Minor rischio tromboembolico

Minori effetti collaterali?

## SVANTAGGI

- 
- Spotting e amenorrea
- Effetto negativo lipoproteine
- Acne

# SCOPI CO DOPO I 35 ANNI

---

## ■ Ciclo correlati:

- ▶ Irregolarità mestruali
- ▶ Dismenorrea
- ▶ **Meno-metrorragia**
- ▶ **Anemia**

## ■ **CHEMIOPROTEZIONE:**

- ▶ Ovarica
- ▶ Endometriale
- ▶ Colon-rettale

## ■ Sintomi peri-menopausali e qualità di vita

## ■ **Prevenzione perdita ossea**

Grimes DA et al, eds. *Modern Contraception: Updates from The Contraception Report*. Emron;1997:1-100

---



# QUALE CO?



## Contracezione

- *Dose*
- *Rischio Tvp e tipo*
- *Via*

## Terapia

- *Antiandrogenica*
- *Estrogenica*
- *Bi/trifasica*
- *Selettiva*
- *Dose maggiore*

The most common endocrine disorder

**PCOS AFFECTS 5 TO 10 PERCENT OF THE FEMALE POPULATION.**

PCOS (POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME) is a complex endocrine disorder that affects five to ten percent of all women. It is the most common endocrine disorder, and is also the leading cause of infertility. For more information about PCOS, visit [www.implementingdesignism.org](http://www.implementingdesignism.org).

Symptoms may include chronically irregular menstrual cycles and/or absent periods.

**EXPERIENCING ERRATIC PERIODS? IT COULD BE PCOS.**

PCOS (POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME) presents a wide array of symptoms which vary significantly from one woman to the next. The most common link between women who have been diagnosed is the presence of irregular menstrual cycles. For more information about PCOS, please visit [www.implementingdesignism.org](http://www.implementingdesignism.org).

The leading cause of Infertility.

**HAVING TROUBLE GETTING PREGNANT? IT MIGHT BE PCOS.**

PCOS (POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME) is a complex endocrine disorder and is also the leading cause of infertility amongst women of childbearing age. For more information about PCOS, visit [www.implementingdesignism.org](http://www.implementingdesignism.org).

# Sindrome Ovaio policistica

Acne

Rotterdam

- Oligo- anovulazione cronica
- Iperandrogenismo clinico e/o biochimico
- Ovaie policistiche

Irsutismo

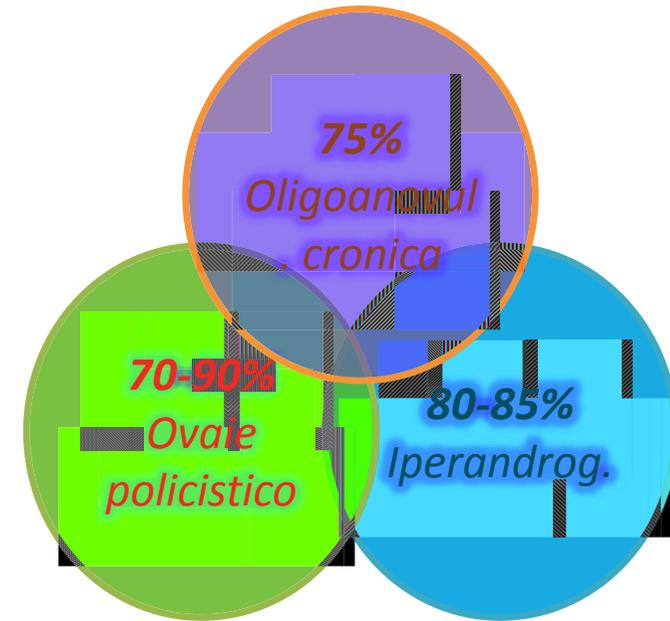
NIH

- Oligo- anovulazione cronica
- Iperandrogenismo clinico e/o biochimico
- Assenza di altre cause di iperandrogenismo

**6-10%** eterogeneita' del quadro clinico  
donne in età fertile

□ In adolescenza Amsterdam 2012 tutti i criteri:

- Oligoamenorrea da almeno 2 anni
- Iperandrogenismo (non acne)
- ovaie volume > 10 cm<sup>3</sup>



ASRM PAGES

Fertil Steril 2012;97;28

## Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group

Bart C. J. M. Fauser, M.D.,<sup>a</sup> Basil C. Tarlatzis, M.D.,<sup>b</sup> Robert W. Rebar, M.D.,<sup>c</sup> Richard S. Legro, M.D.,<sup>d</sup> Adam H. Balen, M.D.,<sup>e</sup> Roger Lobo, M.D.,<sup>f</sup> Enrico Carmina, M.D.,<sup>g</sup> Jeffrey Chang, M.D.,<sup>h</sup> Bulent O. Yildiz, M.D.,<sup>i</sup> Joop S. E. Laven, M.D.,<sup>j</sup> Jacky Boivin, M.D.,<sup>k</sup> Felice Petraglia, M.D.,<sup>l</sup> C. N. Wijeyeratne, M.D.,<sup>m</sup> Robert J. Norman, M.D.,<sup>n</sup> Andrea Dunaif, M.D.,<sup>o</sup> Stephen Franks, M.D.,<sup>p</sup> Robert A. Wild, M.D.,<sup>q</sup> Daniel Dumesic, M.D.,<sup>r</sup> and Kurt Barnhart, M.D.<sup>s</sup>



# PER TRATTAMENTO SINTOMI ANDROGENICI

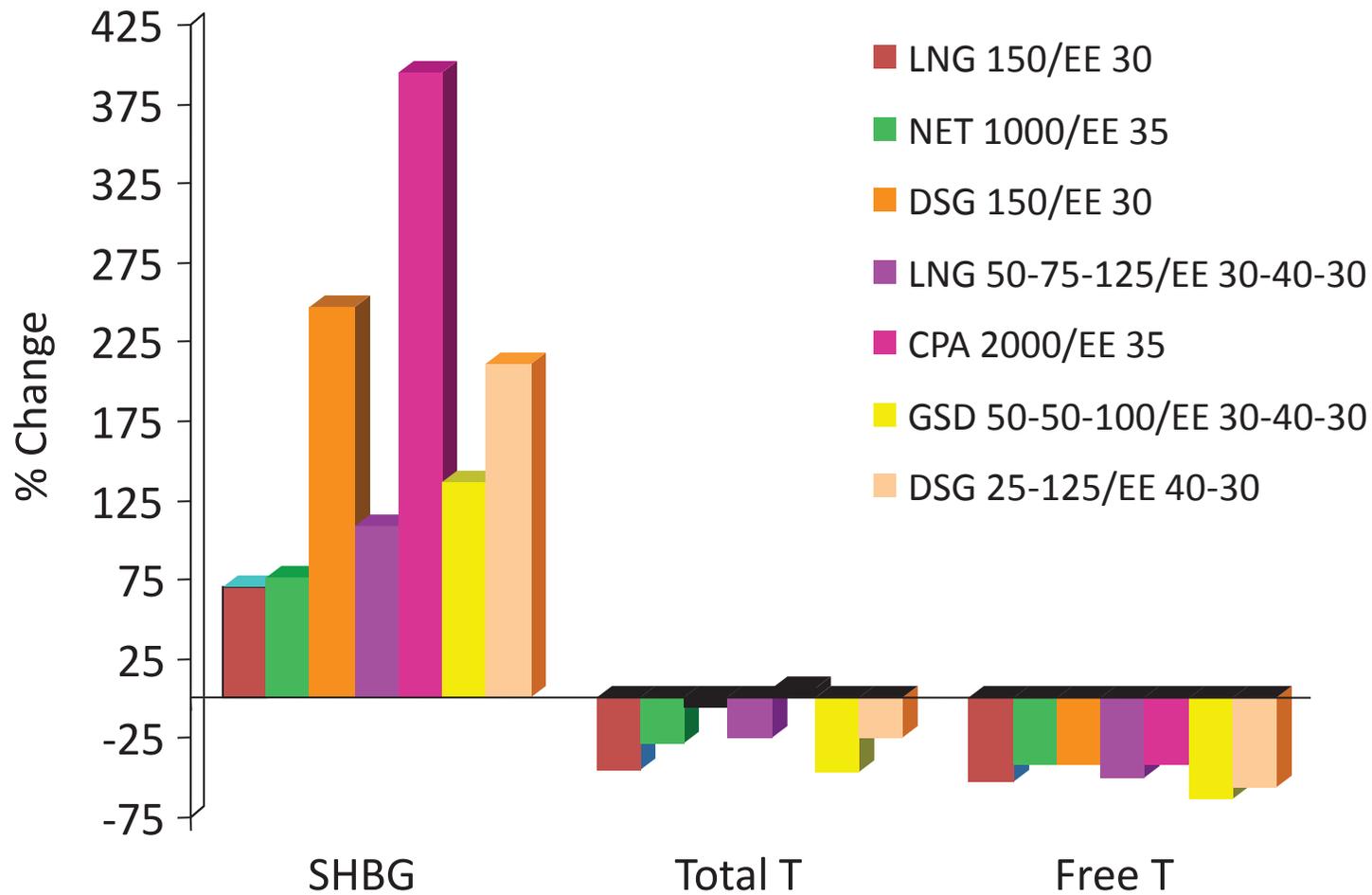
- Pillole estrogeniche
- Pillole anti-androgeniche



# QUALI CO IN DONNE CON SEGNI ANDROGENICI?

- Pillole Trifasiche (1984-1993)
- Pillole III generazione (1984-2001)
  
- Pillola (M) EE/CPA (1988)
  
- Pillola (B ) EE/DSG (1998)
- Pillola (M) EE/DRSP (2002)
  
- Pillola (M) EE/CMA (2005)
- Pillola (T) EE/DSG (2006)
  
- Pillola (M) EE/DNG (2011)

# EFFETTI CO SU SHBG/TESTOST.



van der Vange et al *Contraception*. 1990;41:345-352.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 May 2013  
EMA/318380/2013

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI  
MEDICINALI (EMA) E CON  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**



**AIFA**

*Agenzia Italiana del Farmaco*

## I benefici del Diane 35 e dei suoi generici superano i rischi in alcuni gruppi di pazienti - Le raccomandazioni del PRAC approvate dal CMDh

La revisione su Diane 35 ed i suoi generici è stata avviata su richiesta dell'Agenzia dei medicinali francese (ANSM), in seguito all'annuncio della sua intenzione di sospendere entro tre mesi in Francia l'autorizzazione all'immissione in commercio di Diane 35 e dei suoi generici. La decisione francese è stata conseguente ad una revisione nazionale effettuata dall'ANSM sul medicinale. Questa revisione ha evidenziato i gravi eventi tromboembolici e l'esteso uso off-label di questi medicinali come soli contraccettivi.

Diane 35 ed i suoi generici devono essere utilizzati esclusivamente per il trattamento dell'acne da moderata a grave (dipendente da ormoni chiamati androgeni) e/o irsutismo nelle donne in età fertile. Comunque, quando sono adoperati per il trattamento dell'acne, devono essere utilizzati solamente in caso di insuccesso di alternative terapeutiche, quali quelle applicate sulla pelle e gli antibiotici.

Si deve sempre leggere il foglio illustrativo e di essere consapevoli del fatto che vi è un basso rischio che si formino coaguli di sangue con questi farmaci. Il rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene associato all'uso di questi medicinali è 1.5-2 volte maggiore di quello correlato ai contraccettivi ormonali combinati (COCs) contenenti levonorgestrel e sembra simile al rischio con i contraccettivi contenenti gestodene, desogestrel o drospirenone.

È necessario essere consapevoli che ci sono fattori che possono aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni, come l'aumento dell'età, il fumo, l'obesità e l'immobilità

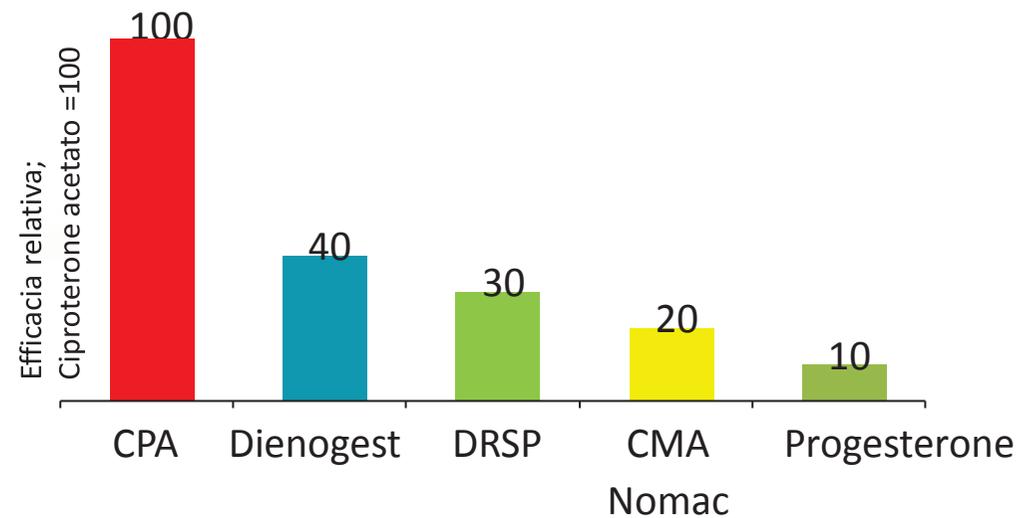
Dalla revisione è emerso inoltre che l'eccesso di rischio di TEV è maggiore durante il primo anno di utilizzo di Diane 35 e dei suoi generici o quando si rinvia o si passa da un contraccettivo ormonale orale a Diane 35 e i suoi generici, dopo un intervallo senza pillola di almeno un mese.



## ■ Pillole < impatto metabolico su:

- insulina
- lipidi

## ■ Risultati su acne



# CAUSE DI AMENORREA CENTRALE IPOESTROGENICA

## ■ STRESS PSICHICO (42%)

PERSONALITA'

PSICOSOCIALE

## ■ STRESS FISICO (19%)

ES. FISICO

SPORT AGONISTICO

## ■ STRESS METABOLICO (39%)

CALO PONDERALE (DIETE)

SQUILIBRIO ENERGETICO

MALATTIE METABOLICHE

*Falsetti & Gambera, JCEM 2002*

Anamnestic cause	Number (percent)
Psycho-social stress	27 (29.0%)
Psychological stress with secondary weight loss	11 (11.8%)
Weight loss (diet)	37 (39.8%)
Physical stress and weight loss	12 (12.9%)
Competitive sporting activity	6 (6.5%)

# APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIDISCIPLINARE

- ★ **Rimozione fattori stressanti**
- ★ **Correzione bilancio energetico**
- ★ **Modulazione stile vita**
- ★ **Aumento ponderale**

+

**Supporto ormonale**

# TERAPIA AMENORREE IPOESTROGENICHE

■	Trifasici	EE 30/40/30	mcg
■	Bifasici	EE 40/30	mcg
■	Monofasici	EE 30	mcg

- Efficaci sui sintomi ipoestrogenici
- Ridotta perdita da sospensione
- Effetto OSSEO: ↑ BMD 2.5% a 12 m (EE 20 e 30)

# CONCLUSIONE

**La contraccezione ormonale porta con se una serie importanti di benefici ed è un valido presidio terapeutico**

**I criteri di scelta cambiano in base all'età ed alle problematiche specifiche**

**L'anamnesi è essenziale, va rivalutata nel tempo**

**Gli esami vanno eseguiti tutti solo in pazienti a rischio**

**Il tipo CO e la dose vanno personalizzati e modificati nel tempo anche in base alla risposta individuale della paziente**