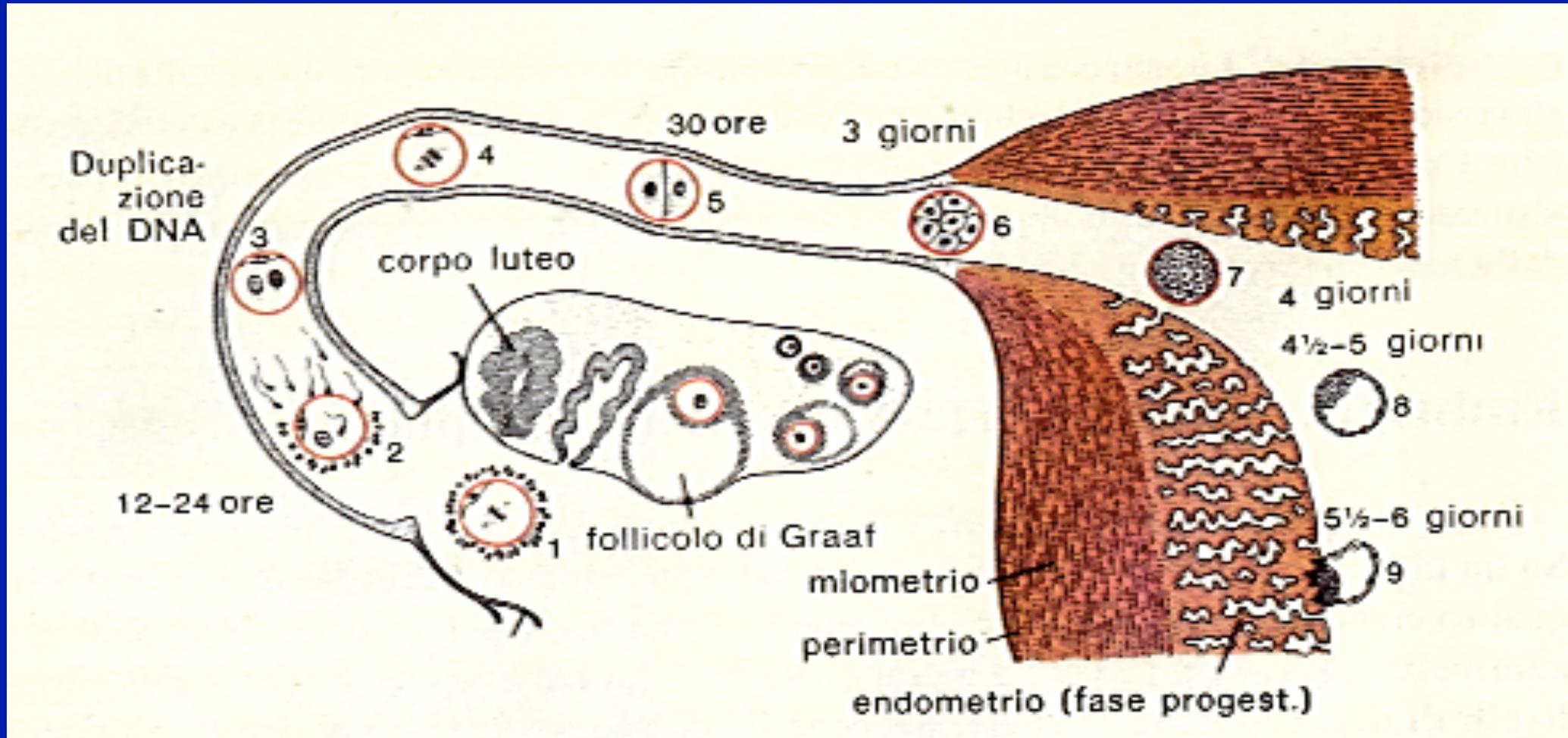
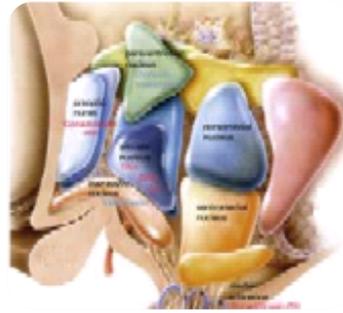


Embrione: sviluppo nella 1^a settimana



Asse ipotalamo - ipofisi - ovaio

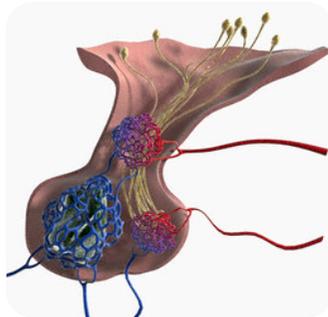
GnRH



Ipotalamo

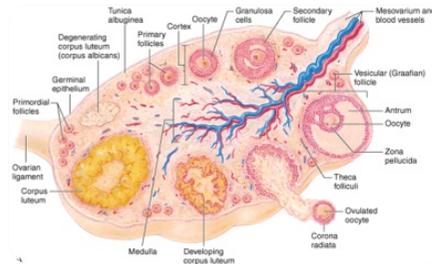
LH, FSH

Vasi portali ipofisari



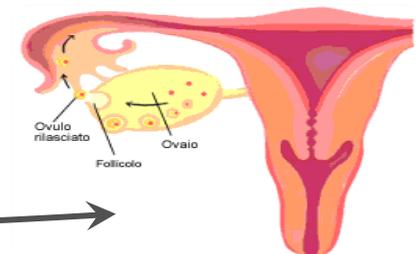
Ipofisi

Estradiolo
Progesterone
Inibina

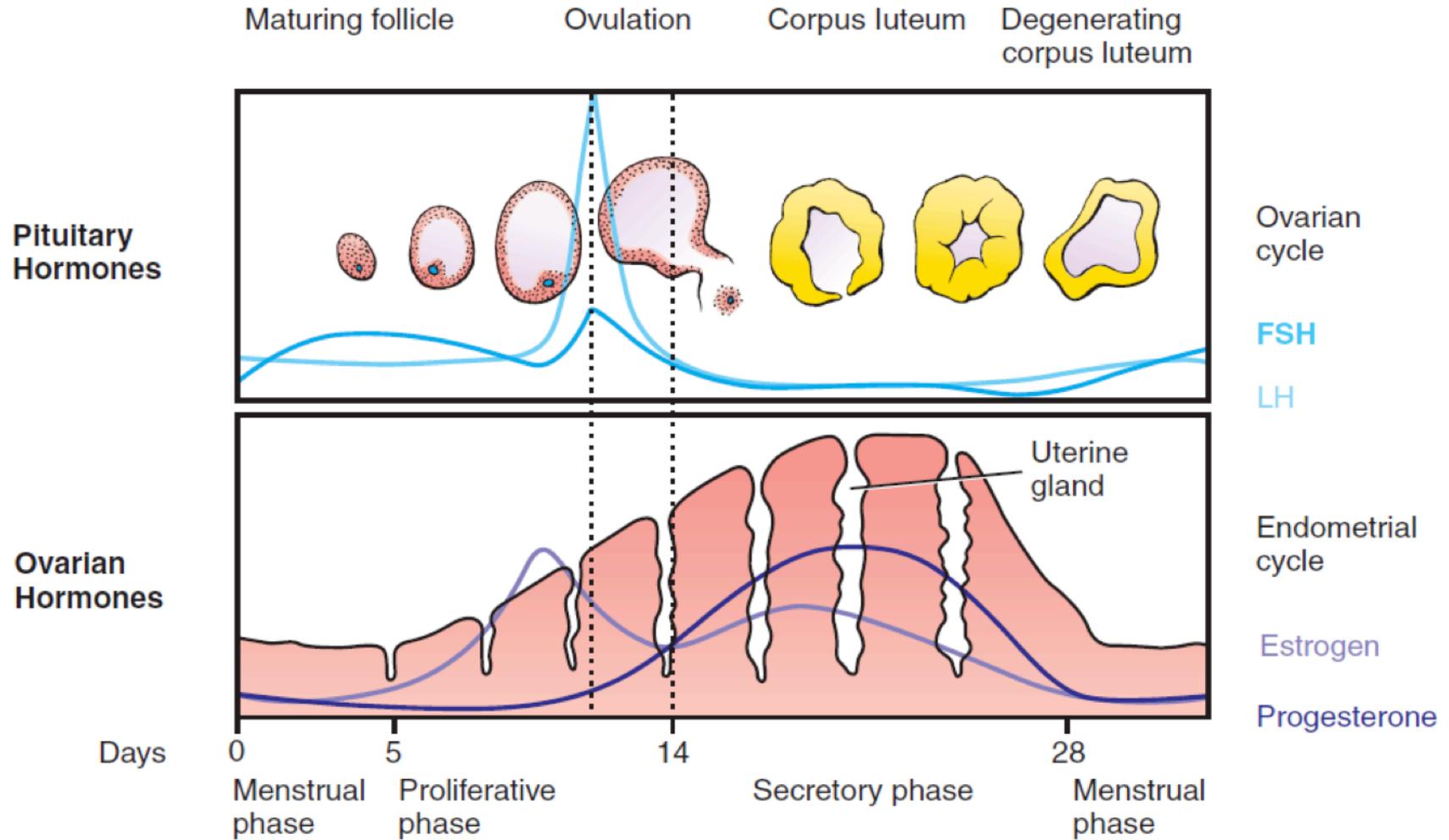


Ovaio

Utero



Ciclo mestruale



The "Ideal Contraceptive"

- 100% effective
- 100% safe, devoid of any side-effects
- 100% reversible
- easy to use
- not intervene with coitus
- readily accessible and cheap
- makes both partners feel responsible for contraception

Unfortunately, the "ideal contraceptive" doesn't exist

Contracezione

- Metodi naturali
- Metodi di barriera
- Estro-progestinici
- Progestinici
- Iniezioni intramuscolo
- IUD
- Dispositivi sottocutanei
- Contracezione di emergenza

Table 2.1 Percentage of women experiencing an unintended pregnancy during the first year of typical use and the first year of perfect use of contraception and the percentage continuing use at the end of the first year, United States

Method	% of women experiencing an unintended pregnancy within the first year of use		% of women continuing use at one year ³
	Typical use ¹	Perfect use ²	
No method ⁴	85	85	–
Spermicides ⁵	28	18	42
Fertility awareness-based methods	24	–	47
Standard Days Method ^{6a}	–	5	–
TwoDay Method ^{6b}	–	4	–
Ovulation Method ⁶	–	3	–
Sympto-thermal method	–	0.4	–
Withdrawal	22	4	46
Sponge	–	–	36
Parous women	24	20	–
Nulliparous women	12	9	–
Condom ⁷			
Female	21	5	41
Male	18	2	43
Diaphragm ⁸	12	6	57
Combined pill and progestin-only pill	9	0.3	67
Evra patch	9	0.3	67
NuvaRing ⁹	9	0.3	67
Depo-Provera	6	0.2	56
Intrauterine devices			
Paragard ¹⁰ (copper T)	0.8	0.6	78
Mirena ¹¹ (LNG)	0.2	0.2	80
Implanon ¹²	0.05	0.05	84
Female sterilization	0.5	0.5	100
Male sterilization	0.15	0.10	100
Emergency contraceptives: Emergency contraceptive pills or insertion of a copper-bearing intrauterine device after unprotected intercourse substantially reduces the risk of pregnancy. ⁹			
Lactational amenorrhea method: LAM is a highly effective, temporary method of contraception. ¹⁰			

Source: Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M, editors. *Contraceptive technology: Twelfth revised edition*. New York (NY): Ardent Media; 2011.

Conditions that expose a woman to increased risk as a result of unintended pregnancy
Women with conditions that may make unintended pregnancy an unacceptable health risk should be advised that, because of their relatively higher typical-use failure rates, sole use of barrier methods for contraception and behaviour-based methods of contraception may not be the most appropriate choice for them.

Box 2.1 Conditions that expose a woman to increased health risk as a result of unintended pregnancy

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Breast cancer• Complicated valvular heart disease• Diabetes: insulin-dependent; or with nephropathy/retinopathy/neuropathy or other vascular disease; or of > 20 years' duration• Endometrial or ovarian cancer• Epilepsy• High blood pressure (systolic > 160 mm Hg or diastolic > 100 mm Hg)^a• HIV (WHO stages 1–4)^b• Ischaemic heart disease | <ul style="list-style-type: none">• Malignant gestational trophoblastic disease• Malignant liver tumours (hepatoma) and hepatocellular carcinoma of the liver (HCA)• Schistosomiasis with fibrosis of the liver• Severe (decompensated) cirrhosis• Sickle cell disease• STI^b• Stroke• Systemic lupus erythematosus (SLE)• Thrombogenic mutations• Tuberculosis |
|---|--|

a Throughout this document, blood pressure measurements are given in mm Hg. To convert to kPa, multiply by 0.1333 (e.g. 120/80 mm Hg = 16.0/10.7 kPa).

b Dual protection is strongly recommended for protection against HIV/AIDS and other STIs when a risk of STI/HIV transmission exists. This can be achieved through the simultaneous use of condoms with other methods, or the consistent and correct use of condoms alone.

LEGGE N° 194/78



Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza

Articolo 1

LO STATO GARANTISCE IL DIRITTO ALLA PROCREAZIONE COSCIENTE E RESPONSABILE, RICONOSCE IL VALORE SOCIALE DELLA MATERNITÀ E TUTELA LA VITA UMANA DAL SUO INIZIO.

Articolo 4

Per l'interruzione volontaria della gravidanza **ENTRO I PRIMI NOVANTA GIORNI**, la donna che accusi circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica, in relazione o al suo stato di salute, o alle sue condizioni economiche, o sociali o familiari, o alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento, o a previsioni di anomalie o malformazioni del concepito, si rivolge ad un consultorio pubblico o a una struttura sociosanitaria a ciò abilitata dalla regione, o a un medico di sua fiducia.

Articolo 5

Il consultorio, la struttura socio-sanitaria o il medico di base a cui si rivolge la donna hanno il compito di **esaminare con la donna le possibili soluzioni dei problemi** proposti, di **aiutarla a rimuovere le cause** che la porterebbero alla interruzione della gravidanza, di metterla in grado di far valere i suoi diritti di lavoratrice e di madre, di promuovere ogni opportuno intervento atto a sostenere la donna, offrendole tutti gli aiuti necessari sia durante la gravidanza sia dopo il parto.

Quando il medico del consultorio o della struttura socio-sanitaria, o il medico di fiducia, riscontra l'esistenza di condizioni tali da rendere **urgente l'intervento, rilascia immediatamente alla donna un certificato** attestante l'urgenza. Con tale certificato la donna stessa può presentarsi ad una delle sedi autorizzate a praticare la interruzione della gravidanza.

Se non viene riscontrato il caso di urgenza, al termine dell'incontro il medico, di fronte alla richiesta della donna di interrompere la gravidanza, **rilascia copia di un documento**, firmato anche dalla donna, attestante lo stato di gravidanza e l'avvenuta richiesta, e la **invita a soprassedere per sette giorni**. Trascorsi i sette giorni, la donna può presentarsi, per ottenere la interruzione della gravidanza, sulla base del documento rilasciatole ai sensi del presente comma, presso una delle sedi autorizzate.



LEGGE N° 194/78

Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza

Articolo 6

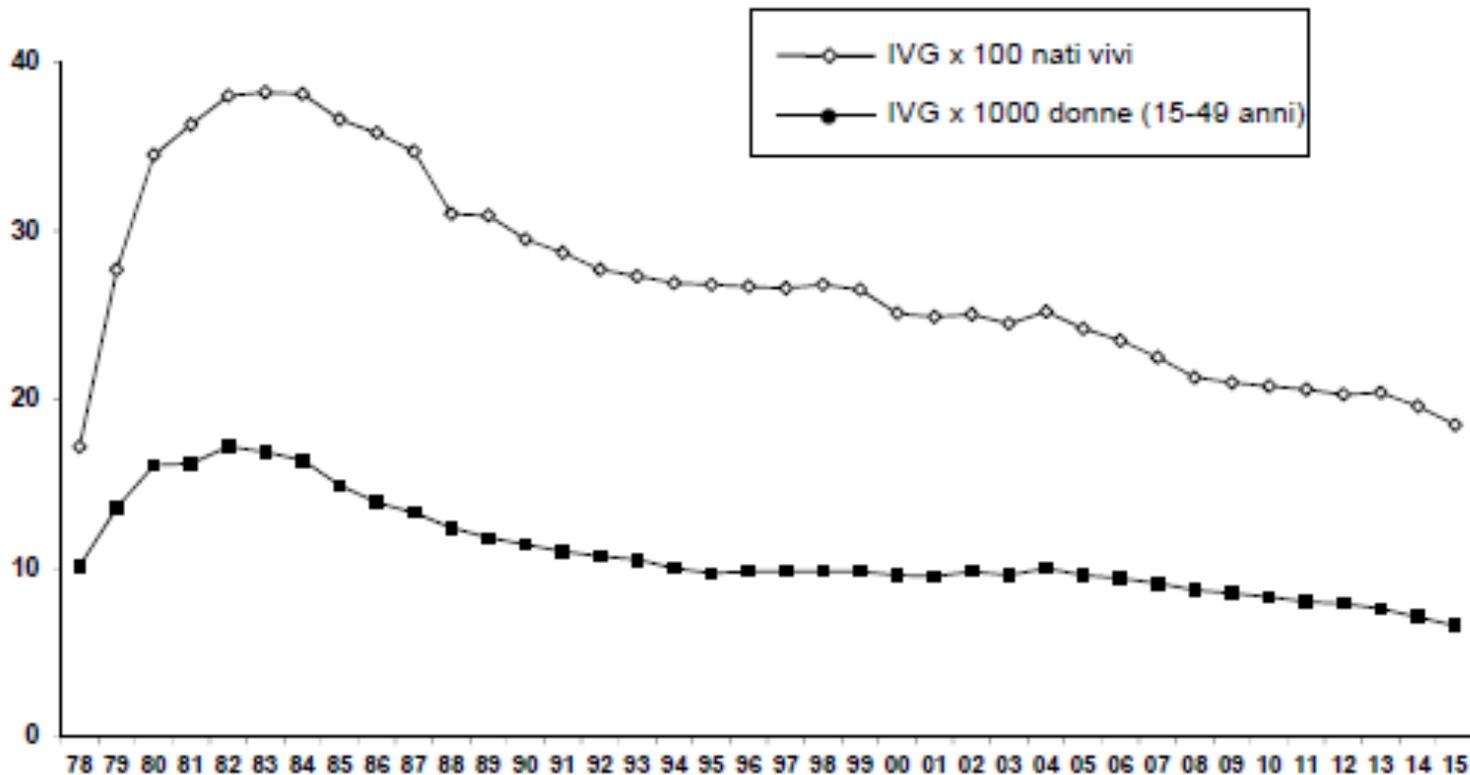
L'interruzione volontaria della gravidanza, **DOPO I PRIMI NOVANTA GIORNI**, può essere praticata:

- a) quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la **VITA** della donna;*
- b) quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la **SALUTE FISICA O PSICHICA** della donna.*

DATI NAZIONALI 1978-2015



Tassi e Rapporti di abortività – Italia 1978-2015



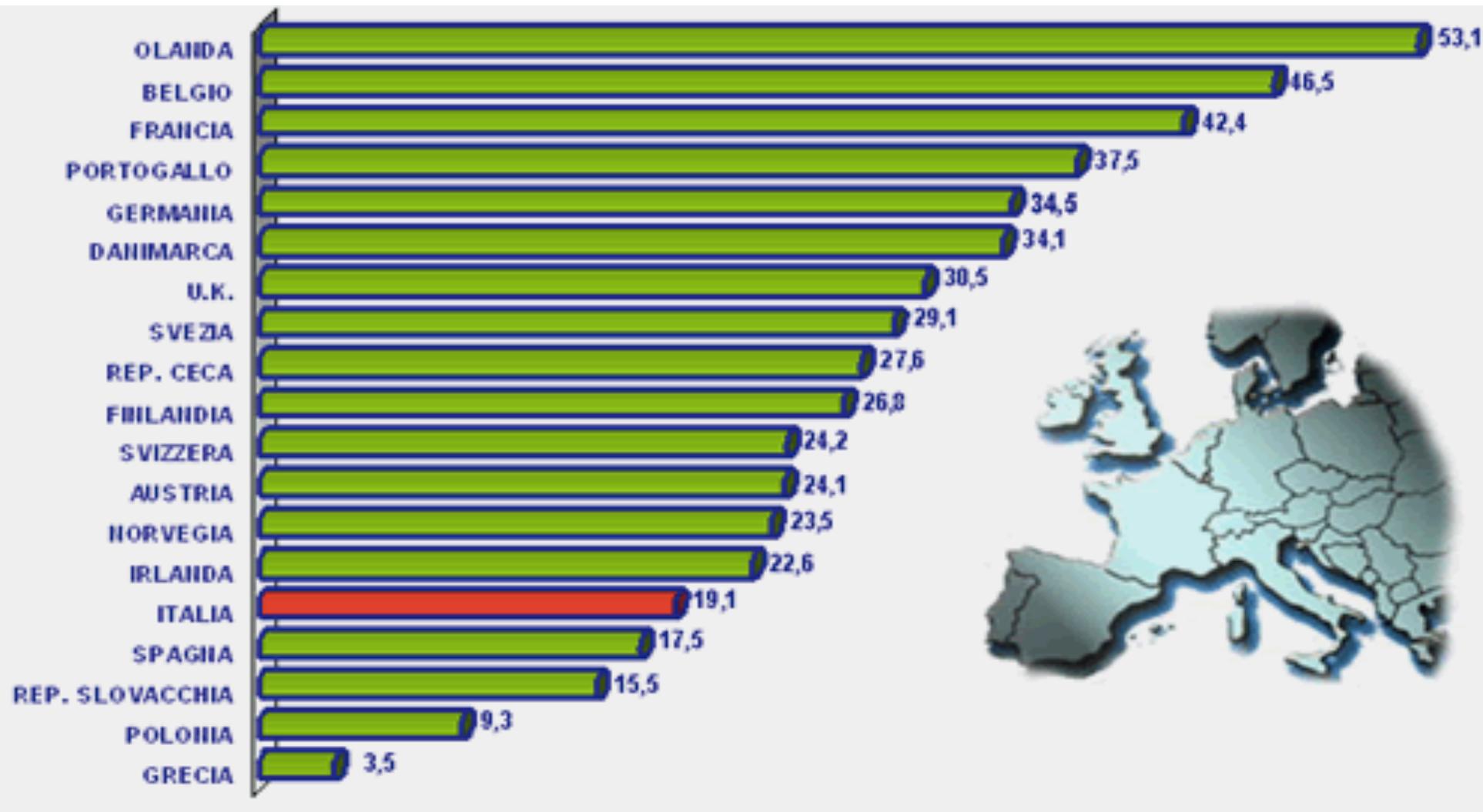
N° di IVG:

1983 → **234'801**, anno in cui si è riscontrato il valore più alto in Italia,

2014 → **96'578**

2015 → **87'639**.

* «Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza , Roma 2016».

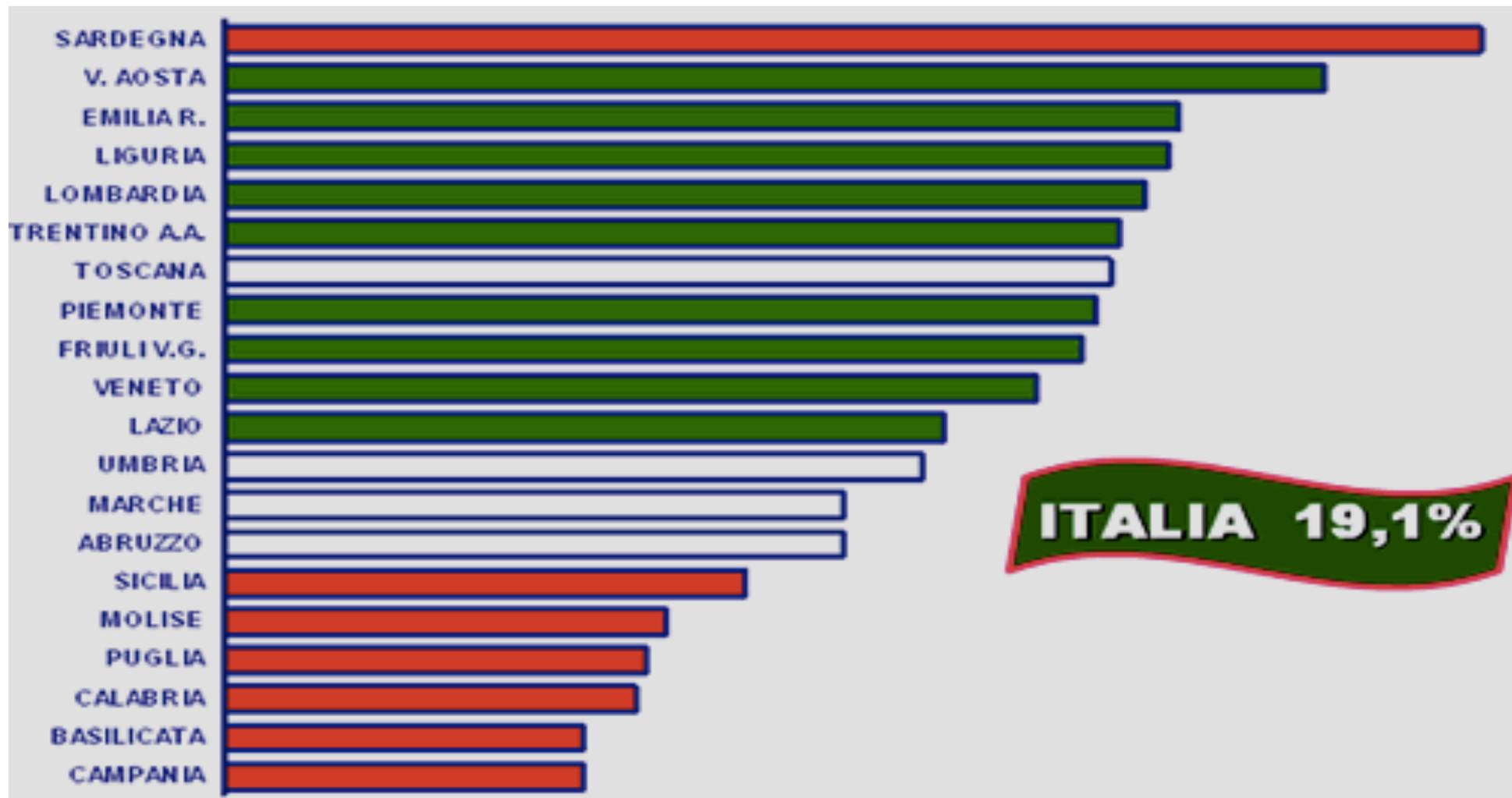


% donne utilizzatrici O.C. in Europa

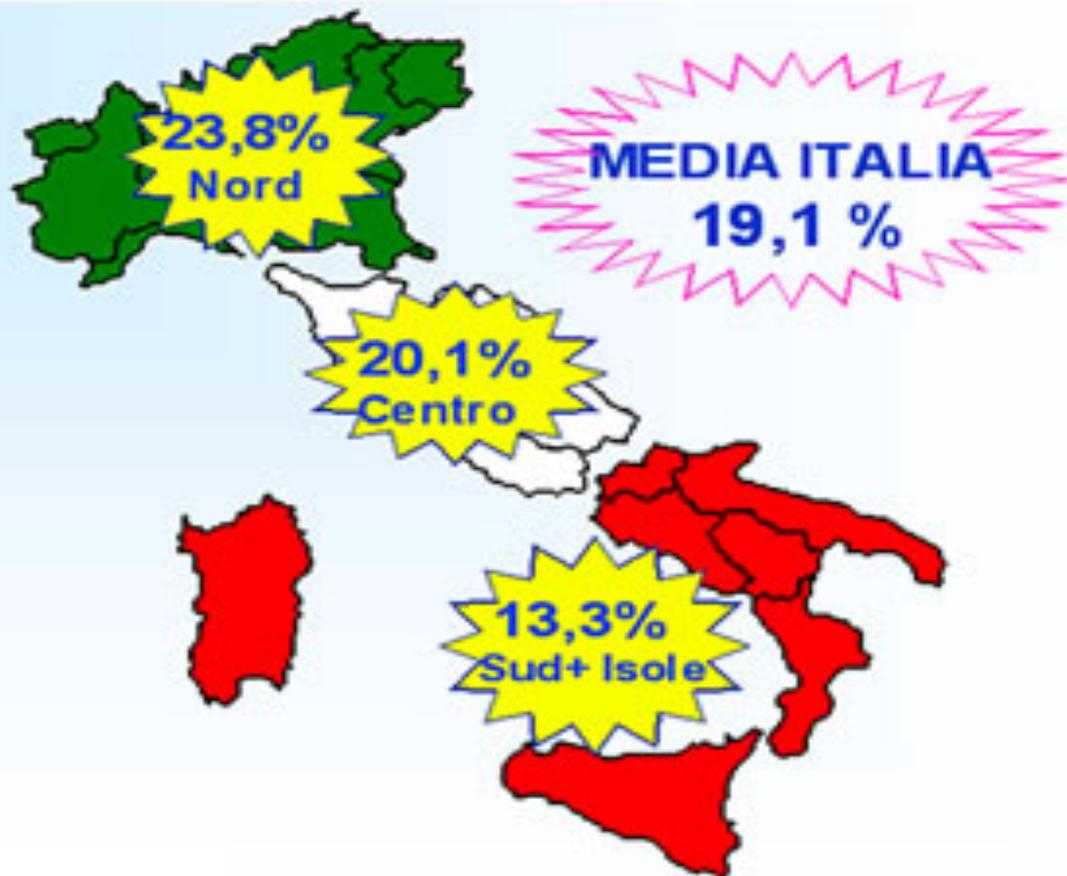


Trend Italia % donne utilizzatrici O.C.

Distribuzione regionale % donne utilizzatrici O.C.



Utilizzatrici O.C.
2,3 milioni



Contracezione – Estro-Progestinici

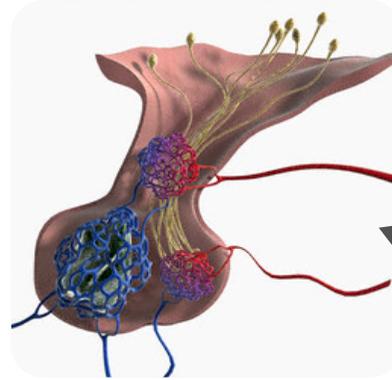
3 metodi di somministrazione E/P:

- Pillola estro-progestinica
- Cerotto
- Anello vaginale

Pillola progestinica

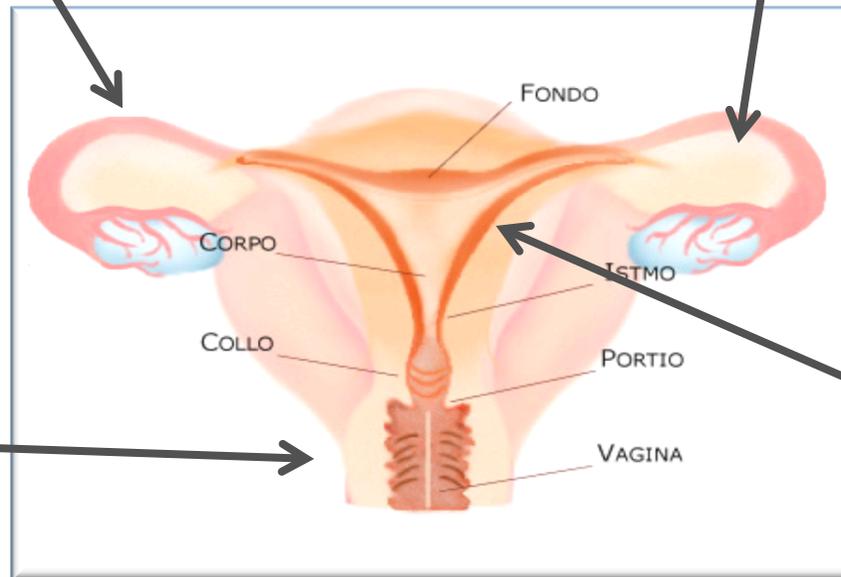
Contraccezione ormonale – Meccanismo di azione

Modificazioni della
motilità tubarica:
precoce/ostacolo alla
discesa dell'embrione



Blocco
ovulatorio
attraverso la
soppressione
della produzione
di GnRH e
dunque di LH e
FSH

Modificazioni del
muco cervicale:
ostacolo al
passaggio di
spermatozoi



Modificazioni
endometriali:
ostacolo ad
annidamento
embrionale

Terapia ormonale E/P – Effetti non contraccettivi

- **Effetto anti-gonadotropico e anti-ovulatorio:**
Regola: ciclo mestruale, dismenorrea, cisti ovariche funzionali, PCOS, sindrome premestruale; effetto protettivo sul carcinoma ovarico
- **Effetto antiestrogenico del progestinico:**
Endometrio: riduce quantità e durata flusso, riduce rischio di iperplasia e adenocarcinoma, migliora endometriosi
- **Effetto protettivo estrogenico sull'osso**

Requisiti necessari per un moderno EP

- Alta efficacia.
- Quantità di ormoni più bassa possibile.
- Buon controllo del ciclo.
- Buona tollerabilità (bassa incidenza di effetti collaterali).
- Neutralità metabolica globale.
- Buon bilanciamento tra componente estrogenica e componente progestinica.

I requisiti che attualmente possono essere richiesti ad un EP sono, evidentemente, un'efficacia adeguatamente alta unitamente ad una dose bassa di ormoni. Il controllo del ciclo è un parametro importante, ricordando che le irregolarità del sanguinamento sono riportate come la prima causa di interruzione dell'assunzione di EP. L'altro parametro che concorre a determinare l'aderenza al trattamento è rappresentato dalla tollerabilità clinica, cioè dal numero e dall'intensità di effetti collaterali. Tutto ciò, e quindi il profilo globale di un EP, deriva dal bilanciamento tra componente estrogenica e componente progestinica. Si consideri, a tal proposito, la differenza nell'attività di estrogenizzazione dell'organismo tra un'associazione EP contenente etinilestradiolo (EE) + levonorgestrel (LNG) ed un'associazione contenente EE + drospirenone (DRSP).

Estroprogestinici la pillola “ideale” [2]

EP a basso dosaggio



etinilestradiolo (30-20-15 mcg)

+

nuovi progestinici
ad alta attività soppressiva
su asse ipotalamo-ipofisi

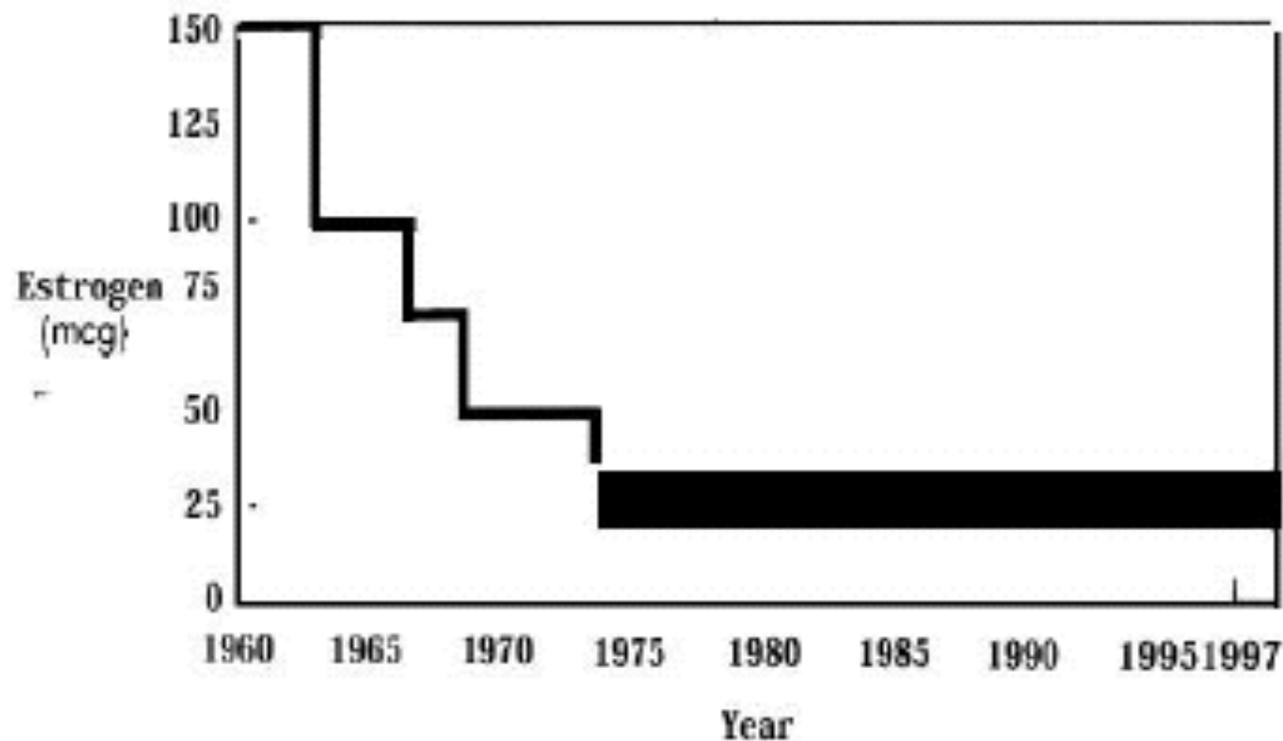
Nel tempo, progressivamente, si è passati a dosaggi estrogenici sempre più bassi, anche grazie all'introduzione di progestinici ad attività antigonadotropa potente (per es. gestodene) e ad alto impatto endometriale (per es. dienogest). Quindi, si è arrivati a preparati che conservavano l'attività di soppressione dell'attività ovarica con un profilo di tollerabilità migliorato.

Image 17 It 60



Estrogen Dose Changes

Reduction in estrogen dose

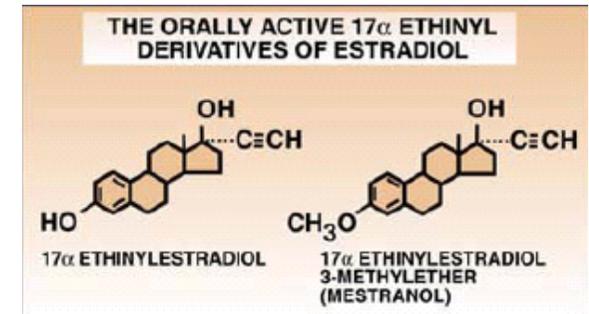


20mcg

15mcg

Etinilestradiolo (EE)

- Estrogeno più utilizzato nei preparati estroprogestinici orali.
- Dosaggi: 50, 35, 30, 20, 15 mcg/die.
- Rapido assorbimento dopo somministrazione per *os* a livello gastrico – solfatazione intestinale – deconiugazione con riattivazione – circolo enteroepatico o escrezione con la bile.
- Importante *first pass metabolism* (40-60%), soprattutto per la grande variabilità della coniugazione intestinale.
- Picco plasmatico dopo 1-2 ore.
- Emivita variabile da 13 ore a 27 ore.



L'Etinilestradiolo (EE) è l'estrogeno maggiormente utilizzato nelle preparazioni EP. I dosaggi ancora presenti in commercio vanno dal 50 mcg al 15 mcg/die, anche se i 50 mcg sono utilizzati ormai molto raramente. Indubbiamente, la possibile scelta del preparato in base al dosaggio della componente estrogenica rappresenta una delle basi della personalizzazione del trattamento con EP. L'EE, una volta assunto per via orale, viene assorbito e poi metabolizzato a livello epatico dagli isoenzimi del citocromo P450 e, in parte, coniugato e, successivamente, sottoposto a ricircolo enteroepatico (oppure escreto con la bile). Il metabolismo di primo passaggio epatico risulta significativo, nonostante la presenza del gruppo etinilico nella molecola. Il picco plasmatico viene raggiunto in media dopo 1-2 ore dall'assunzione orale e l'emivita è variabile da 13 ore a 27 ore.

Image 13 It 60

CLOSE X

Effetti biologici di E2V vs. EE

- Gli effetti biologici di E2V rispetto all'EE possono essere paragonati solo a livello di specifici organi-bersaglio

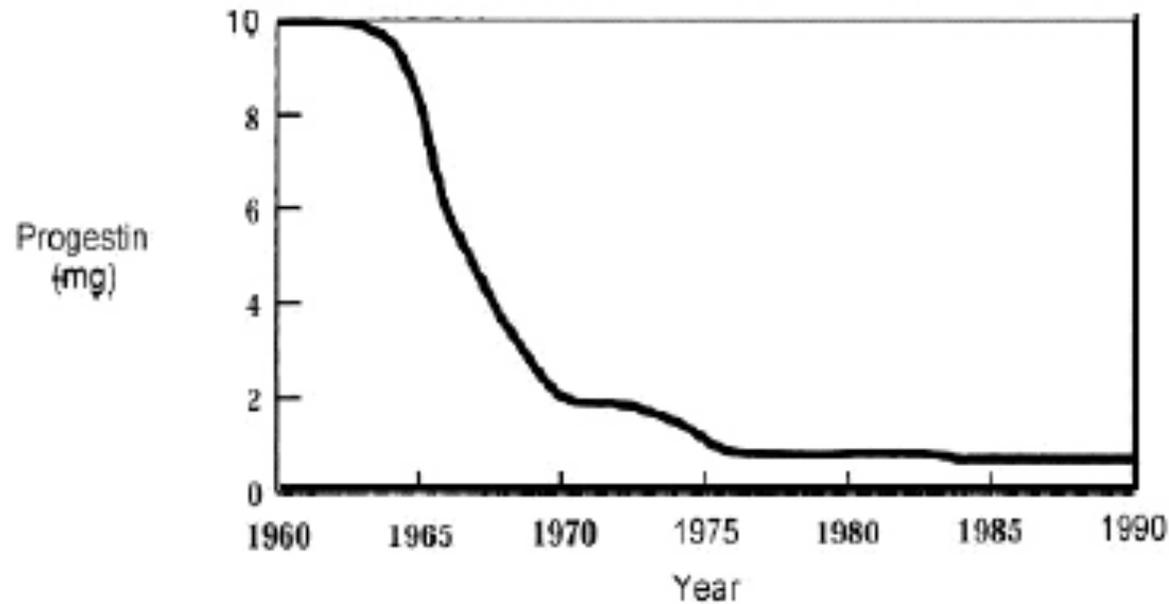
Effetto biologico	E2V versus EE
<ul style="list-style-type: none">■ Soppressione dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) ed inibizione dell'ovulazione	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è all'incirca uguale a quello di EE 20 µg¹⁻³
<ul style="list-style-type: none">■ Stimolazione endometriale	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è all'incirca uguale a quello di EE 20 µg³
<ul style="list-style-type: none">■ Maturazione delle cellule della superficie vaginale	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è leggermente più marcato di quello di EE 20 µg³
<ul style="list-style-type: none">■ Sintesi epatica delle proteine (globulina che lega gli ormoni sessuali [SHBG],■ angiotensinogeno e■ parametri dell'emostasi)	<ul style="list-style-type: none">■ L'effetto di E2V 2 mg è meno marcato di quello di EE 20 µg

¹Mashchak et al. Am J Obstet Gynecol 1982;144:511-8; ²Endrikat et al. Contraception 2008; 78(3): 218-25; ³Data on file(B709); ⁴Lindberg et al. Thromb Haemost 1989;61:65-9; ⁵Wiegratz et al. Contraception 2004;70:97-106; ⁶Helgason. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1982;107:1-29



Progestin Dose Changes

Reduction in progestin dose



0.15mg

3mg

60-75mcg

Progestinici – Attività biologica

Progestinici	Antiestroge- nico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineral- corticoide
Clormadinone	+	-	-	+	+	-
Ciproterone acetato	+	-	-	++	+	-
Dienogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenone	+	-	-	+	-	+
Deso/Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	-	+	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Medrossiprogeste- rone acetato	+	-	+/-	-	+	-
Nomegestrolo acetato	+	-	-	+/-	-	-
Noretisterone	+	+	+	-	-	-
Norelgestromin	+	-	+	-	-	-
Progesterone	+	-	-	+/-	+	+

++ molto efficace

+ efficace

+/- poco efficace

- inefficace

Contraccezione ormonale E/P - Effetti collaterali più frequenti

- Spotting
- Amenorrea
- Mastodinia
- Nausea
- Cefalea
- Ritenzione idrica
- Calo della libido

Contraccezione ormonale E/P - Rischi

- Aumento rischio tromboembolico e di emorragia cerebrale
- Aggravamento vasculopatie
- Aumento rischio ipertensione
- Alterazioni metabolismo glucidico
- Alterazioni metabolismo lipidico
- Alterazioni epatiche

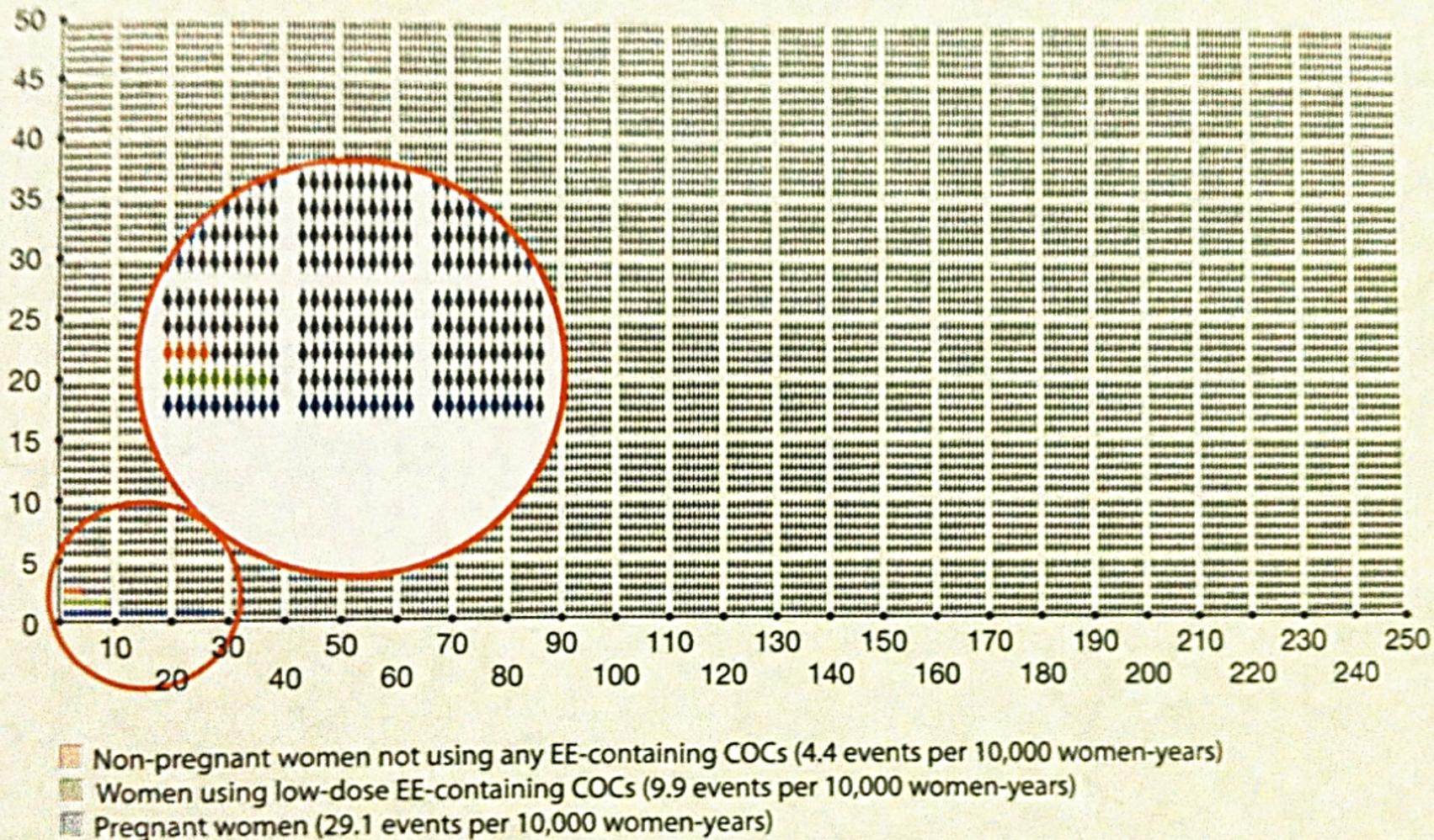
Effects on Coagulation and Fibrinolysis



The new studies have confirmed that combined hormonal products have much more influence on venous thrombosis than they have on the arterial end points, thrombotic stroke and myocardial infarction. Thus, among users of combined oral contraceptives (COC) **the risk of venous thrombosis is increased 3–6 times** compared to non-users , while the **risk of arterial thrombosis is increased 1.5–2 times** [5].(Lidegaard,2013)



FIGURE 4. Incidence of venous thromboembolism per 10,000 women-years.³⁵



EE = ethinylestradiol; COCs = combined oral contraceptives

Contraccezione ormonale E/P - Controindicazioni

- Età >35 anni e fumo >15 sigarette/die
- Ipertensione
- Tromboembolismo venoso
- Alterazioni trombofiliche
- IMA / Stroke
- Malattie cardiovascolari complicate
- LES
- Emicrania con aura
- Tumore al seno
- Cirrosi, adenoma epatocellulare

Requisiti necessari per la componente progestinica

- Alta attività progestinica → adeguata efficacia antigonadotropa
- Attività antiestrogenica → ↓ effetti collaterali estrogeno-dipendenti su metabolismo – endometrio – coagulazione
- Moderata attività androgenica → no effetti su peso corporeo ed acne
- Non attività mineralcorticoide → no ↑ pressione arteriosa no ritenzione idrica

La componente progestinica deve avere una serie di caratteristiche: alta attività antigonadotropa, per esercitare un efficace blocco sulla secrezione delle gonadotropine; adeguata attività antiestrogenica, per bilanciare gli effetti degli estrogeni a livello metabolico e coagulativo; attività androgenica residua trascurabile, pena un aumento del rischio di sviluppare acne o alterazioni metaboliche; attività mineralcorticoide residua anch'essa trascurabile o nulla, altrimenti si potrebbe avere ritenzione di liquidi e possibili aumenti pressori, in tal senso, come è noto, è stato sviluppato ed introdotto in clinica da qualche anno un progestinico dotato di attività antimineralcorticoide come il drospirenone.

Contraccezione- Pillola E/P

Pillole monofasiche

- Dosaggio E/P costante per tutto il ciclo

Pillole bifasiche

- Dosaggi E/P non costanti: nella I parte del ciclo

↑ E, nella II parte ↑ P

Pillole trifasiche

- Dosaggi E/P non costanti: primi 6 giorni ↓ E; successivi 5 giorni ↑ E; poi ↓ E; il P ↑ costantemente nelle tre fasi di dosaggio

Pillole a regime esteso

- Cicli di 91 giorni

Choice of Pattern of COC Use

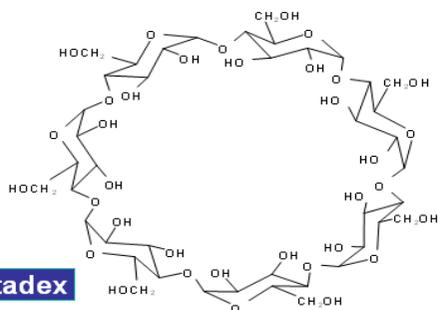
- Monthly, periodic or no bleeding is an individual patient's choice
- No rationale for recommending a pill-free interval to “rest”
 - Serious side effects are not eliminated by pill-free intervals (e.g. risk DVT)
- If pill free intervals are used, important to not exceed 7 pill-free days
 - However, studies have shown patients who lengthened pill-free interval up to 11 days failed to show signs of ovulation

Drospirenone 3mg / EE 30 mcg
con schema 21 / 7



Drospirenone 3mg / EE 20 mcg
con schema 21 / 7

Yasminelle®



Drospirenone 3mg / EE 20 mcg
con schema 24 / 4

YAZ

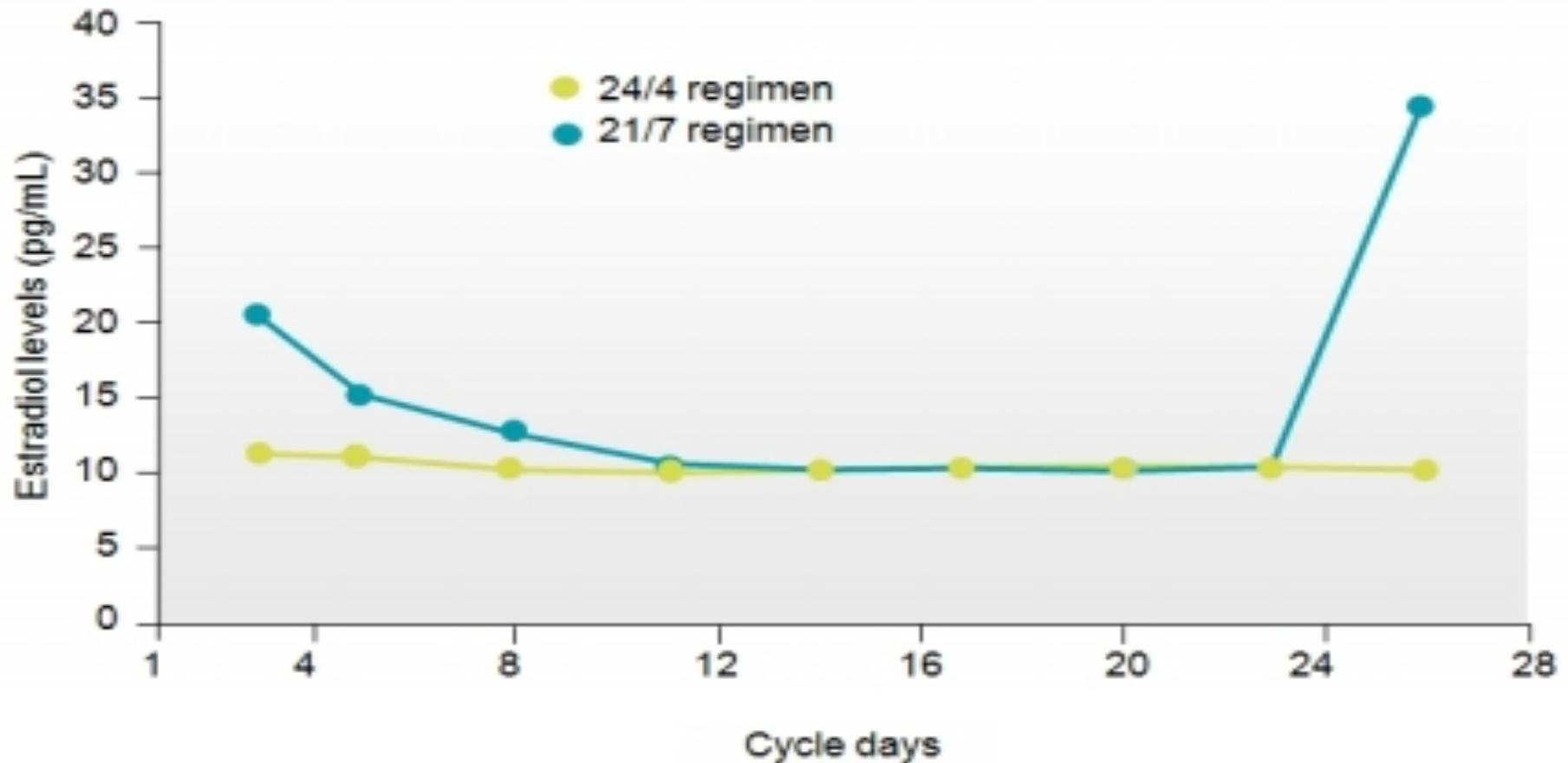


Drospirenone 3mg / EE 20 mcg con schema 24 / 4

da Shulman Lee, Venezia 2009



Maggiore soppressione con il regime 24/4 rispetto a 21/7



Somministrazione in regime 24 + 4

già da tempo proposta la riduzione del numero di giorni di intervallo o l'allungamento del regime:

- EE 15 + GSD 60 24 + 4 (*Arianna, Minesse*)
- EE 20 + DRSP 3 24 + 4 (*Yaz*)
- EE + NETA 24 + 4 (*Loestrin*)
- EE + DSG 26 + 2 (*Mircette*)

- Aumentare la sicurezza contraccettiva
- Ridurre la comparsa di sintomi pre-mestruali o da caduta di ormoni
- Mantenere livelli pressochè costanti di Progestinico in associazioni con Progestinici a lunga emivita (Drospirenone)

REGIMI ESTESI



EE 30 LNG 150 mc
4 cicli/anno

EE 30 DRSP 3mg
4 cicli/anno

EE 20 μ g + LNG 90 μ g

84 pillole attive + 7 giorni EE 10 mcg
(*Seasonique*)

84 pillole attive + 7 giorni pausa
(*Seasonale*)

84 pillole attive + 7 giorni pausa

365 giorni in confezioni da 28 cnf
(*Lybrel*)



YAZ flex

Personalizzazione di un regime esteso
(concetto di mestruazione su richiesta)

Significativo miglioramento patologie a esacerbazione catameniale

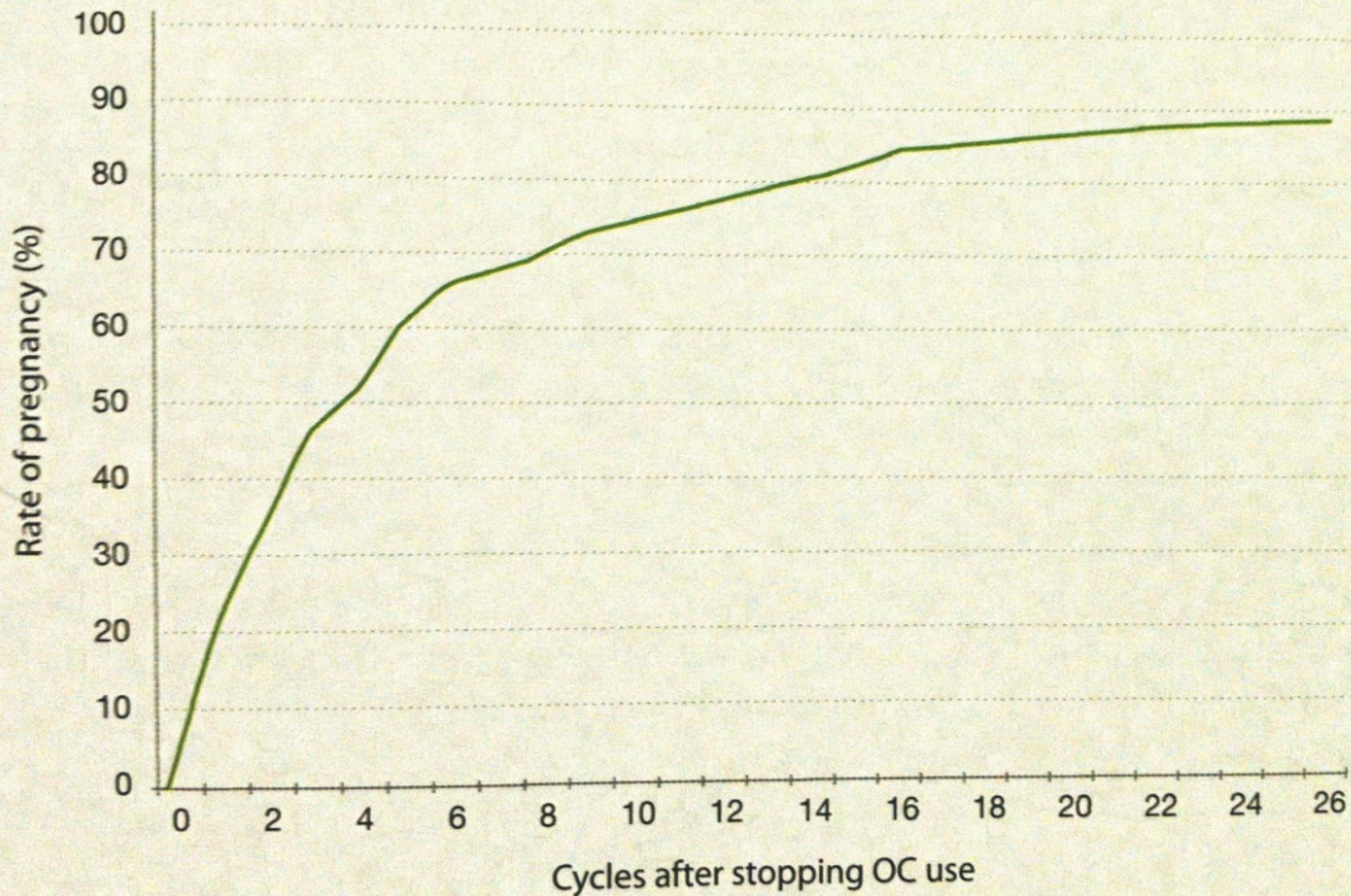
Possibile riduzione perdita ematica mestruale cumulativa anche se non statisticamente significativa

Presupposti teorici validi per proporre impiego in endometriosi

Necessità di personalizzare la durata d'uso in relazione al bleeding

Grande cambiamento psicosociale : la mestruazione su richiesta

FIGURE 2. Time to conception following cessation of oral contraceptives (OCs).⁹



Safety of COCs is strongly mediated by
women health and lifestyle

TABLE 2. Standardized worldwide incidence and mortality rates for various cancer types in women.⁵⁵ Data are shown per 100,000 women.

Cancer type	Incidence rate	Mortality rate
Breast cancer	75.3	17.5
Ovarian cancer	11.4	5.3
Uterine cancer*	12.6	2.0
Cervical cancer	8.9	1.8
Colorectal cancer	29.8	9.8
All cancers combined	230.7	87.4

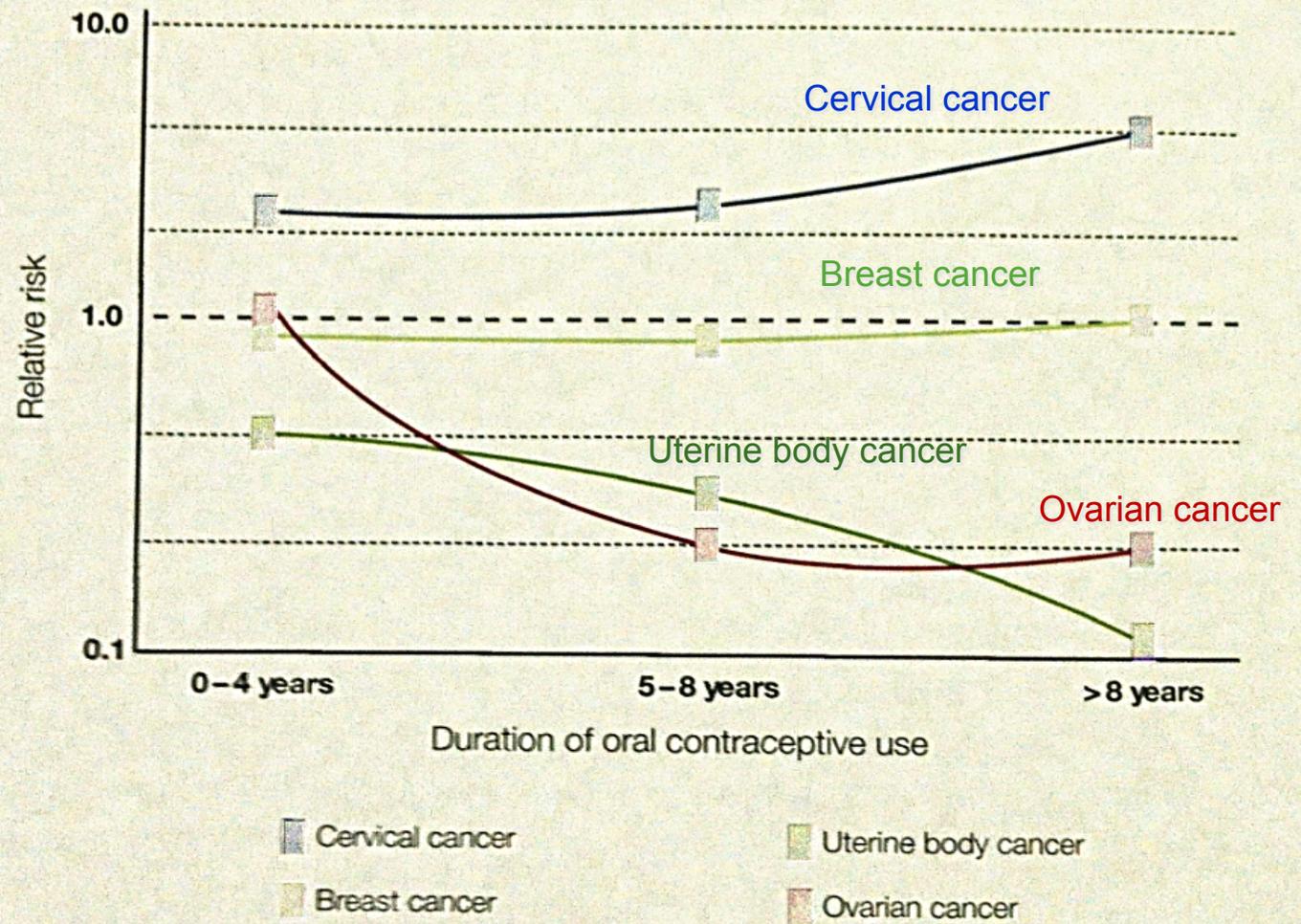
The majority of uterine cancers are endometrial cancers.

Risk of gynecologic cancers according to duration of use of oral contraceptives

COCs appear to have a little or no effect on the risk of breast cancer.

In instance where an increased risk was identified, this reduced over time following COC discontinuation

FIGURE 5. Risk of gynecologic cancers according to duration of use of oral contraceptives.⁵⁹



Most of the oral contraceptives (OCs) used in the study were COCs containing 50 µg of estrogen; only 3% of women were using progestin-only OCs. Data were generated using a cohort of women in the UK.

Cancer

- OCs protect against several cancers^[1]
 - Endometrial (50%-60% lower risk)
 - Ovarian (40%-80% lower risk)
 - Colorectal (18%-40% lower risk)
- No increase in breast cancer in OC users and former users 35-65 years old^[2]
- Risk of cervical cancer increased with long-term OC use only in women infected with human papillomavirus^[3]

1. Borgelt-Hansen L. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:875-886.
2. Marchbanks PA, et al. *N Engl J Med*. 2002;346:2025-2032.
3. Walboomers JM, et al. *J Pathol*. 1999;189:12-19.

COSA DIRE SUL RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA A UNA DONNA CHE INTENDE INIZIARE UNA CONTRACCZIONE CON EP? (2/2)

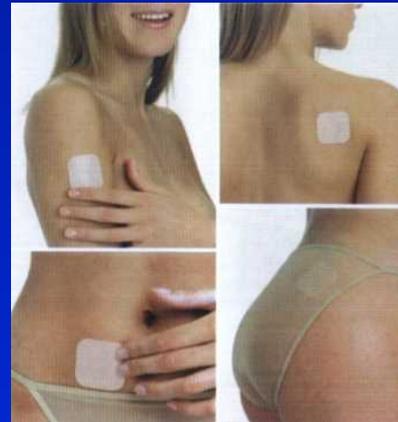
- Il rischio non è uguale per tutti i COC
- Interventi chirurgici, traumi, immobilità prolungata, viaggi >6h aumentano il rischio e richiedono che la donna ne segnali l'uso al medico:
 - Sospendere i COC 4 settimane prima di un intervento chirurgico ad alto o medio rischio
- Gli stili di vita salutari riducono il rischio trombotico
- I **test** per individuare la predisposizione al rischio sono molto usati, **ma non sono raccomandati!**

ESAMI EMATOCHIMICI E CLINICI PRIMA DELLA PRESCRIZIONE DI CONTRACCETTIVI ORMONALI (WHO, RCOG, IPPF, SOGC, ANAES)

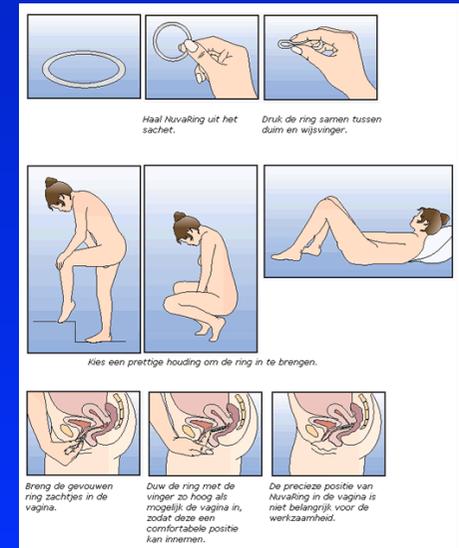
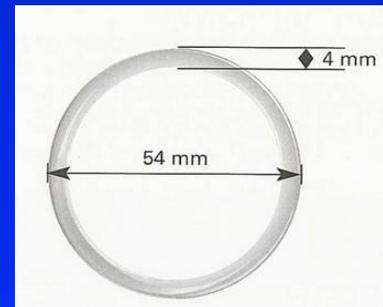
- Controllo della PA (Età, IA e Fumo: FR per IMA!)
- Valutazione del BMI (FR per VTE)
- Non necessari esami ematochimici di routine prima della prescrizione dei COC
- Non necessario screening per trombofilia

Non oral Ovariostatic Estro-Progestins (OEPs)

Transdermal



Intravaginal



EP anello vaginale

★ **Composizione:**

Etonogestrel

15 $\mu\text{g}/\text{die}$

+

Etinilestradiolo

120 $\mu\text{g}/\text{die}$



Contraccezione E/P – Anello Vaginale

- Rilascio ormonale in situ
- Rimuovere l'anello dopo 3 settimane, poi una settimana di intervallo
- Efficacia: 1.18 gravidanze /100 donne/anno
- 10-15% riferisce leucorrea, fastidio, vaginite, discomfort durante i rapporti
- 5% riferisce spotting
- Minori effetti negativi sull'umore e sulla secchezza vaginale rispetto alle altre terapie E/P

Contracezione E/P - Cerotto

- Somministrazione E/P transdermica
- Cambiare il cerotto una volta a settimana per 3 settimane, poi una settimana di intervallo
- Efficacia: 99%
- Attenzione che non si stacchi (parzialmente o totalmente) !!!

Contraceptive Patch: Ortho Evra

- Patch contains 6 mg norelgestromin and 0.75 mg ethinyl estradiol
- Delivers continuous systemic doses of hormones
 - 150 µg norelgestromin (NGMN)
 - 20 µg ethinyl estradiol (EE)
- Direct comparisons to oral contraceptive delivery doses cannot be made



Per day

Transdermal Contraceptive Patch: Advantages

- Weekly application encourages compliance
- Easy verification of presence reassures user of continued protection
- Does not require vaginal insertion
- Contraceptive effects are rapidly reversible
- Excellent cycle control after 3 months



COCs and Pregnancy

- Return to fertility
 - Average delay in ovulation 1-2 weeks
 - Rarely post-pill amenorrhea lasts up to 6 months
 - Only reason to recommend to defer attempts to conceive for 1-2 months is to improve accuracy of gestational dating by accurate identification of LMP
- Women who become pregnant on COCs
 - Risk of significant congenital anomaly is no greater than the general rate of 2-3%
 - Same for depo provera or other progestational agents

Contraccezione

POP (Progesterone Only Pills)

- Indicate nelle pazienti con controindicazioni all'estrogeno
- Meccanismo d'azione:
 - Aumento muco cervicale
 - Soppressione ovulazione
 - Assottigliamento endometriale
- Reazioni avverse:
 - Spotting e alterazioni mestruali fino ad amenorrea
 - Aumento incidenza cisti ovariche

Progestinici – quando usarli

- Eemicrania
- Pazienti >35 anni e fumatrici o obese
- Pazienti affette da anemia o con storia pregressa
- Paziente con coronaropatia o con storia pregressa
- Malattie cerebrovascolari
- Vene varicose
- LES
- Pazienti affette da HIV in terapia con farmaci antiretrovirali con potenziali interazioni farmacologiche

POPs

Conclusions

- **Inhibition of ovulation**
(lower than in COCs, higher in DSG than in LNG-POP pill)
- **Irregular bleedings**
(decreasing with time in DGS-POP users)
- **Low incidence of side-effects**
- **Low metabolic impact**
- **Non aumentato rischio trombotico**
- **POPs mainly indicated for breastfeeding women and when assumption of estrogen is contra-indicated**

Contraccezione - Impianto sottocutaneo

- Rilascio continuativo di progestinico
- Utilizzabile in donne con controindicazioni agli estrogeni
- Effetto avverso più comune, responsabile di scarsa compliance: sanguinamenti irregolari

ETONOGESTREL "NEXPLANON"

Contraccettivo ormonale, a lunga durata d'azione, efficace per 3 anni

Impianto contenente solo progestinico: etonogestrel (precaricato in un applicatore monouso)

Nexplanon è radiopaco e bioequivalente a Implanon

Trials clinici con Implanon in 17 Paesi

Trials clinici con Nexplanon in 6 Paesi (bioequivalenza e inserimento)

ETONOGESTREL

Meccanismo d'azione

😊 Inibizione dell'ovulazione

Nei trials clinici non sono state osservate ovulazioni nei primi due anni d'uso e solo raramente nel terzo anno¹

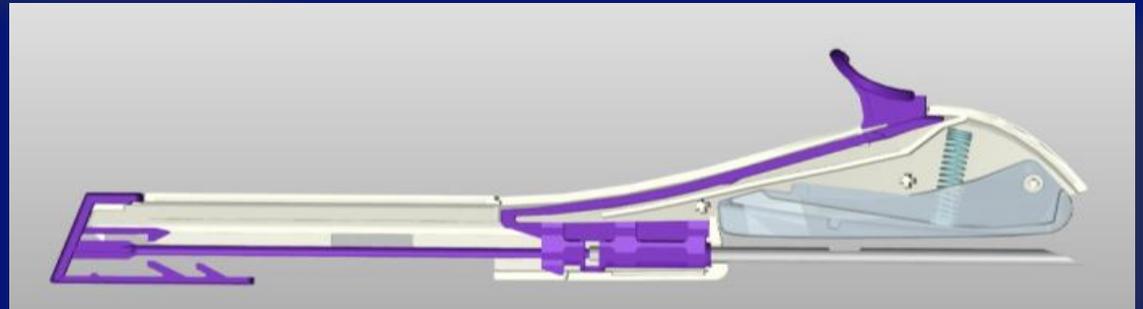
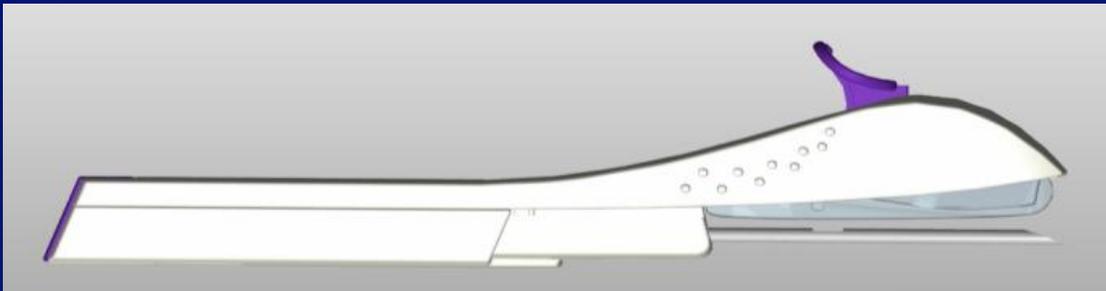
😊 Aumento della viscosità del muco cervicale¹

Benefici, rischi e possibili effetti collaterali:

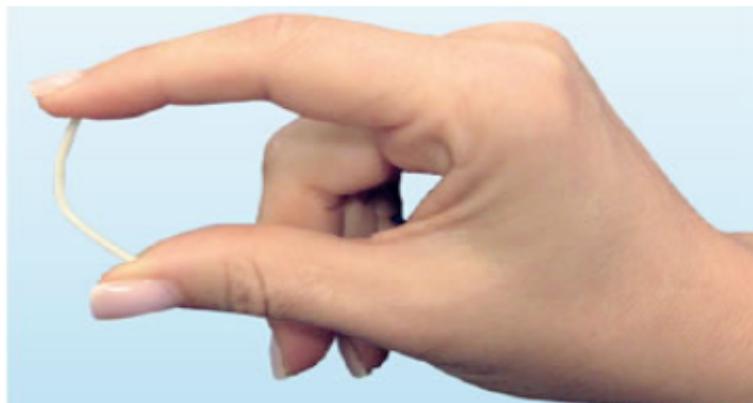
1. Elevata efficacia per 3 anni
2. Nessun metodo contraccettivo è efficace al 100%
3. Rapido ritorno alla fertilità
4. Se correttamente inserito, può essere facilmente rimosso in qualunque momento
5. La dismenorrea probabilmente migliorerà
6. Non deve essere usato per più di 3 anni
7. Nessuna protezione contro MST o HIV
8. Effetti collaterali (soprattutto cambiamento del profilo mestruale)

Elementi dell'applicatore:

- Meccanismo di blocco del cappuccio con leva
- Impianto contenuto nell'ago prima dell'inserimento
- Movimento di scorrimento con una sola mano
- Ago parzialmente visibile



Da Maggio 2011 è disponibile il nuovo sistema di contraccezione a lunga durata NEXPLANON.



Nexplanon è un contraccettivo sottocutaneo, a lungo termine, a base di solo progestinico (etonogestrel), efficace per un periodo di 3 anni. NEXPLANON agisce attraverso l'inibizione dell'ovulazione e l'aumento della viscosità della

mucosa cervicale.

È efficace sin dal primo giorno e la sua efficacia supera il 99%¹, se somministrato correttamente, ed è superiore ad altri metodi contraccettivi la cui efficacia è influenzata anche dall'autosomministrazione della paziente.

Inoltre è rapidamente reversibile. Dopo la rimozione di Nexplanon, l'ormone risulta non essere più presente nell'organismo della paziente, già nell'arco di qualche giorno e generalmente le pazienti ritornano fertili nell'arco di qualche settimana.²

Controindicazioni

L'uso di Nexplanon è controindicato nelle pazienti con:

- Disturbi tromboembolici venosi in atto.
- Tumori maligni noti o sospetti ormone-steroido dipendenti.
- Grave patologia epatica in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono rientrati nella norma.
- Emorragia vaginale di natura non accertata.
- Ipersensibilità a uno qualunque dei componenti o degli eccipienti di Nexplanon.

[Clicca qui](#) per scaricare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

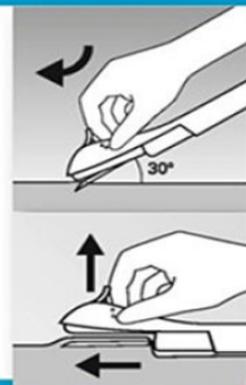
NEXPLANON è disponibile in classe C con regime di fornitura USPL e può essere acquistato esclusivamente dagli specialisti in Ostetricia e Ginecologia. Il prezzo di NEXPLANON è di € 164.20.

- [Da Maggio 2011 è disponibile il nuovo sistema di contraccezione a lunga durata NEXPLANON.](#)
- [Elenco completo](#)



How to Insert Nexplanon®

- ▶ Stretch the skin around the insertion site with thumb and index finger
- ▶ Puncture the skin with the tip of the needle angled about 30°
- ▶ During the entire insertion procedure you should be able to see the insertion site and the movement of the needle
- ▶ Lower the applicator to a horizontal position
- ▶ While lifting the skin with the tip of the needle, slide the needle to its full length.
- ▶ You may feel slight resistance but do not exert excessive force
- ▶ If the needle is not inserted to its full length, the implant will not be inserted properly.



Definizione contraccezione d'emergenza

- - **METODICA CONTRACCETTIVA :**
- previene e non termina una gravidanza già in atto

- - **METODICA DI SUPPORTO**
- può essere utilizzata solo DOPO un rapporto non protetto, come altre
- metodiche di prevenzione secondaria.

- - **METODICA D'EMERGENZA**
- necessità di uso tempestivo per la massima efficacia
- esclusivo uso sporadico, non routinario

Emergency Contraception: Indications

- Intercourse within past 72 hours without contraceptive protection (independent of time in the menstrual cycle)
- Contraceptive mishap
 - Barrier method dislodgment/breakage
 - Expulsion of IUD
 - Missed oral contraceptive pills
 - Error in practicing coitus interruptus
- Sexual assault
- Exposure to teratogens (e.g., cytotoxic drugs)

- Solo progestinico : LEVONORGESTREL (**LNG**)
- Singola dose da 1,5 mg
- Inibisce l'ovulazione interferendo con il picco del LH
- Assunzione quanto prima ed entro 72 ore dal rapporto

USA E MAGGIOR PARTE DEI PAESI EUROPEI : FARMACO OTC

- **IN ITALIA : PRESCRIZIONE MEDICA CON RICETTA NON RIPETIBILE**

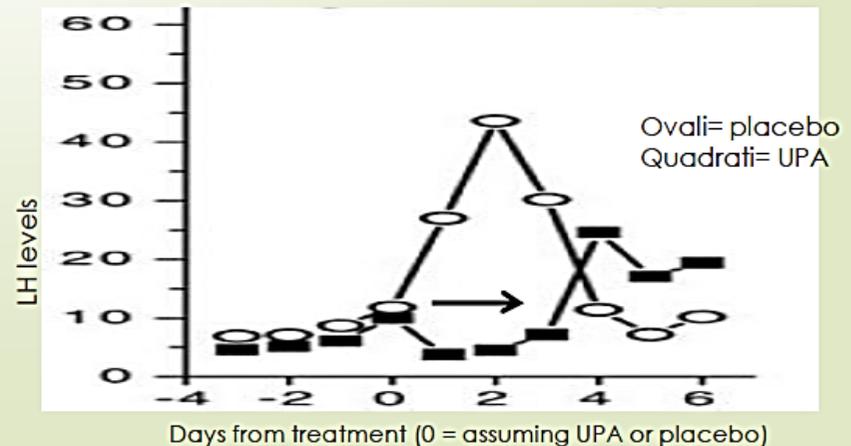
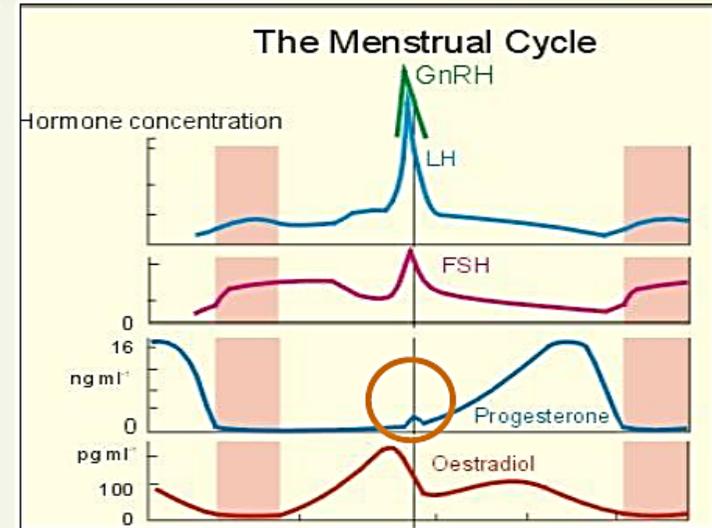
- **MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE DEL PROGESTERONE (SPRM)**
- **ULIPRISTIL ACETATO (UPA)**
- Assunzione quanto prima **ed entro le 120 ore dal rapporto**
una compressa da 30mg di UPA
- APPROVAZIONE EMA – ente europeo – **2009**
- APPROVAZIONE FDA – ente usa – **2010**
- APPROVAZIONE AIFA – ente italia - **2011**

MECCANISMI D'AZIONE E PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

- **LEVONORGESTREL** : inibizione dell'ovulazione SOLO se somministrato prima dell'aumento dell'ormone LH ,
- **ULIPRISTIL ACETATO** : derivato del 19-nor-progesterone , agisce sia come antagonista che come agonista parziale per il recettore del progesterone, con una affinita' elevata (6 volte il ligando naturale) , buona affinita' per il recettore glucocorticoide (1,5 volte il ligando naturale) e scarsa affinita' per quello androgenico (0,2 volte)

Ulipristal acetato e CE

- Il progesterone è il segnale definitivo che porta alla salita gonadotropinica per scatenare l'ovulazione.
- UPA si lega al recettore progestinico prevenendo il legame con il progesterone endogeno.
- UPA sposta il picco di LH



RACCOMANDAZIONI SULL'USO DELLA C.d.E.

- **La contraccezione d'emergenza, DEVE essere considerata esclusivamente una misura occasionale e in NESSUN CASO deve sostituire un regolare metodo contraccettivo.**
- Nel caso di LNG si raccomanda l'assunzione preferibilmente entro 12 / 24 ore dopo il rapporto a rischio e non oltre le 72 ore
- Nel caso di UPA si raccomanda l'assunzione al più presto e non oltre le 120 ore (5 gg) dal rapporto a rischio. Si può assumere in qualsiasi momento del ciclo mestruale, ma prima dell'assunzione va esclusa la gravidanza per mezzo di apposito test.

EFFICACIA TERAPEUTICA DELLA C.d.E. ENTRO LE PRIME 72 ORE

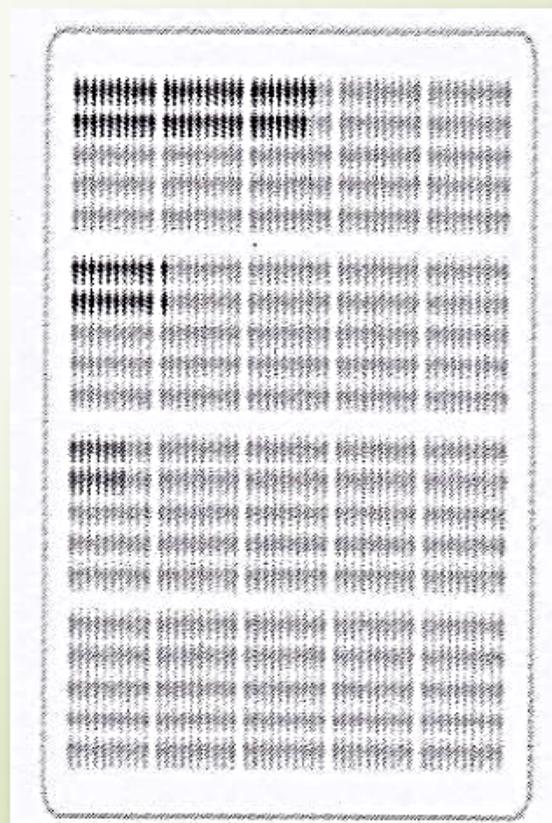
0-72 ore : frequenza di gravidanza (per mille donne) (GLASLER 2010)

CIFRE STIMATE SENZA
INTERVENTO
55 SU MILLE

CON LNG
22 SU MILLE

CON UPA
14 SU MILLE

ADATTATE DA GLASLER
ET ALT.AUT.2010



IL RISCHIO DI GRAVIDANZA E' CIRCA LA META' CON UPA, RISPETTO A LNG, NELLE 0-72 ORE

CONTROINDICAZIONI AVVERTENZE INTERAZIONI E EFFETTI COLLATERALI

- **Controindicazioni e /o avvertenze** : gravidanze ed allergie ad uno dei componenti
- **Effetti collaterali più frequenti** : cefalea , nausea , e capogiri
- **Interazioni** : l'efficacia terapeutica dei contraccettivi d'emergenza è ridotta con la somministrazione concomitante di farmaci induttori del CYP3A4 (rifampicina , fenitoina , fenobarbitale, carbamazepina , ritonavir , erba di san giovanni)
- E' stato dimostrato che i farmaci inibitori del CYP3A4 (chetoconazolo , itraconazolo telitromicina, claritromicina, nefazodone,) possono potenziare l'azione del UPA anche se non si hanno dati sulla rilevanza clinica .

CONTROINDICAZIONI AVVERTENZE INTERAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

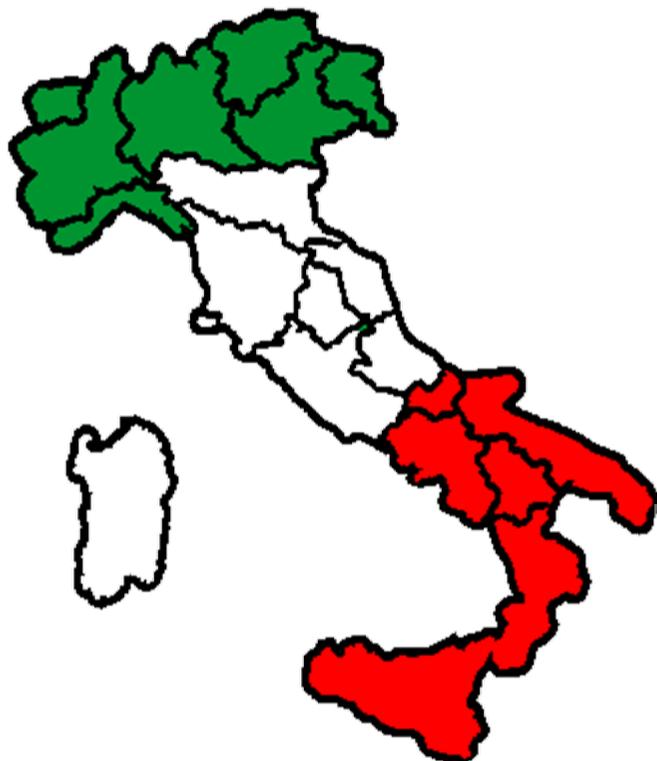
- La somministrazione concomitante di farmaci che aumentano il PH gastrico (inibitori di pompa protonica , antiacidi e d antagonisti del recettore H2 della istamina), può ridurre le concentrazioni plasmatiche di UPA e quindi ridurre l'efficacia .

Dati in vitro indicano che UPA può essere un inibitore della glicoproteina P

- la somministrazione concomitante di UPA e substrati di P-gp (dabigatran etexilato , digossina) è quindi sconsigliata
- Poichè UPA si lega con grande affinità al recettore progestinico, può interferire con l'azione di altri progestinici, quindi l'uso concomitante di UPA con un metodo C.d.E. a base di LNG, e di contraccettivi orali combinati, è sconsigliato

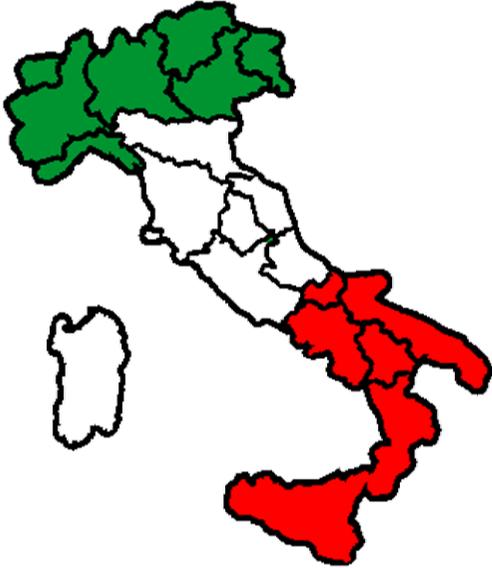
La contraccezione intrauterina

Donne italiane: scelte contraccettive

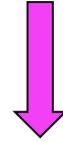


- Circa 2,2 milioni di donne utilizzano la pillola
 - 300.000 i contraccettivi intrauterini
 - 150.000 l'anello vaginale
 - 70.000 il cerotto contraccettivo
-
- 2 milioni e mezzo di donne su 14 milioni in età fertile pianificano la contraccezione = 19%

Donne italiane e COC

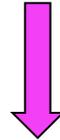


- 51% donne che usa COC



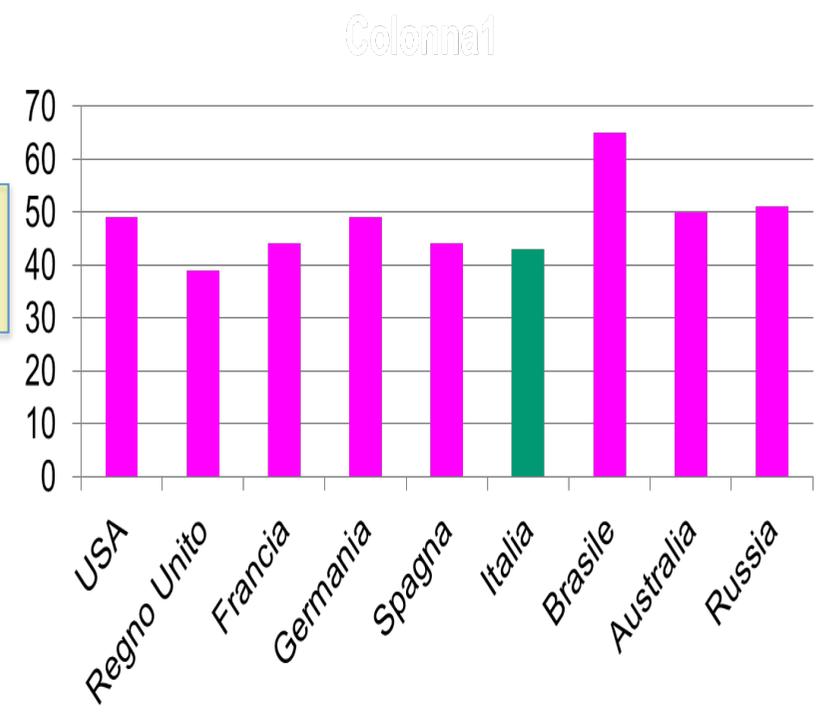
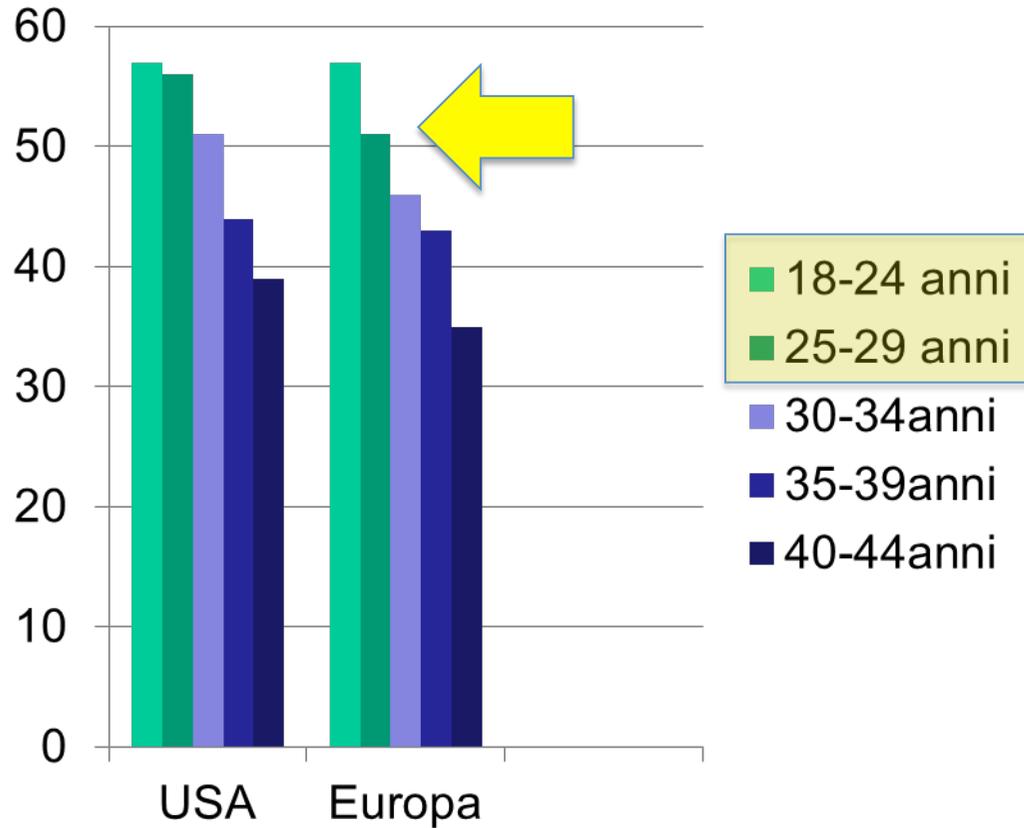
SMETTE/discontinua entro 1 anno

- 44% donne che ha cessato COC

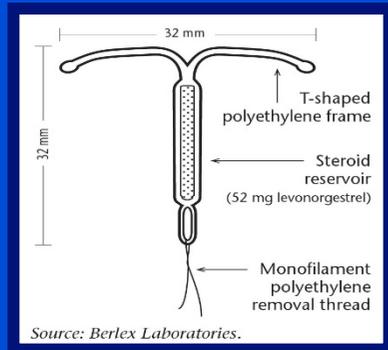


NON riprende altro contraccettivo¹

Percentuale di donne hanno dimenticato negli ultimi tre mesi almeno una pillola



Intrauterine Contraceptives: Mechanisms of Action



Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS, Mirena®)

- Inhibits fertilization
- Thickens cervical mucous
- Inhibits sperm function
- Thins and suppresses the endometrium



Copper-Releasing Intrauterine Contraceptive (ParaGard® T380A)

- Inhibits fertilization
- Releases copper ions (Cu^{2+}) that reduce sperm motility
- May disrupt the normal division of oocytes and the formation of fertilizable ova

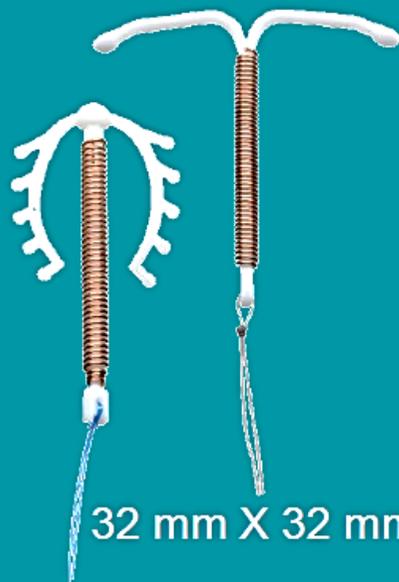
Jaydess, la nuova dimensione nella contraccezione

Il più piccolo contraccettivo intrauterino



32 mm X 32 mm

Mirena® IUS
Diametro
Inseritore 4,4 mm



32 mm X 32 mm

35 mm X 29 mm
Copper IUD



28 mm X 30 mm

Diametro inseritore:
3,8 mm

Contraccezione – IUD

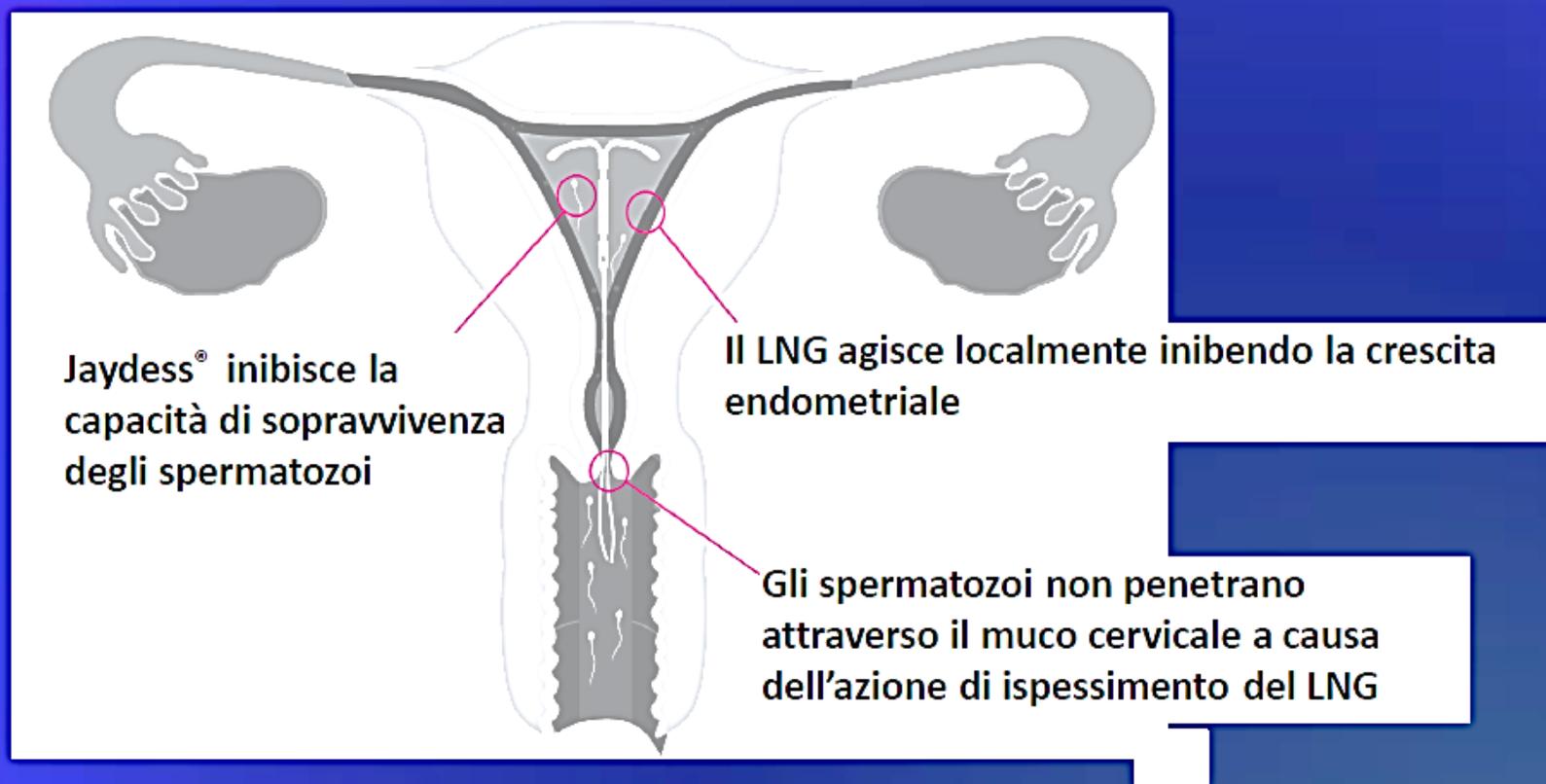
- **IUD Rame:**
 - Gli ioni di rame riducono movimenti e sopravvivenza degli spermatozoi
 - Reazione infiammatoria “sterile” (da corpo estraneo) che impedisce l’impianto
- **IUD medicata:**
 - Rilascio di progestinico → modificazioni endometrio e muco cervicale
 - Reazione infiammatoria sterile che impedisce l’impianto

IUD - Benefici

- Altamente efficace (rischio gravidanza 0.6%)
- “ Forgettable contraception”
- Sicuro per la maggior parte delle donne, anche adolescenti e nullipare
- Long acting
- Rapidamente reversibile
- Non contiene estrogeni
- Costi ridotti nel lungo termine

	Jaydess ^{®1}	Mirena ^{®2}
Dimensioni del corpo a T	 <p>28 mm larghezza</p> <p>30 mm altezza</p> <p>Anello d'argento</p>	 <p>32 mm larghezza</p> <p>32 mm altezza</p>
Diametro del tubo d'inserimento, mm	3.80	4.4
Dosaggio iniziale in vivo di LNG, µg/day (24 gg dopo inserimento)	14 µg	20 µg
Massima durata di utilizzo in anni	3	5
Totale contenuto LNG, mg	13.5	52

- LNG viene rilasciato gradualmente direttamente nella cavità uterina, con un'esposizione sistemica bassa



RISCONTRO ECOGRAFICO

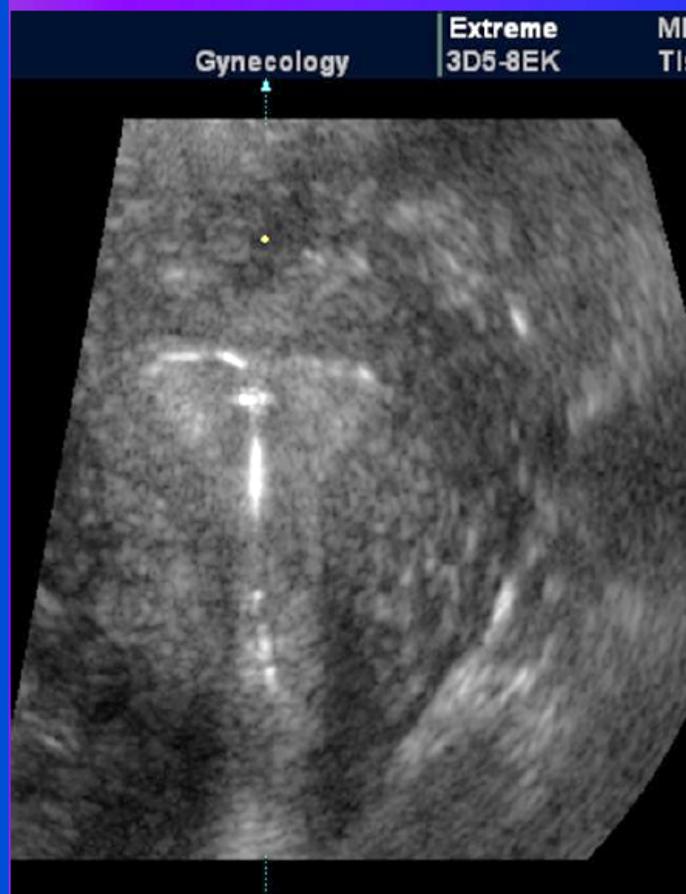
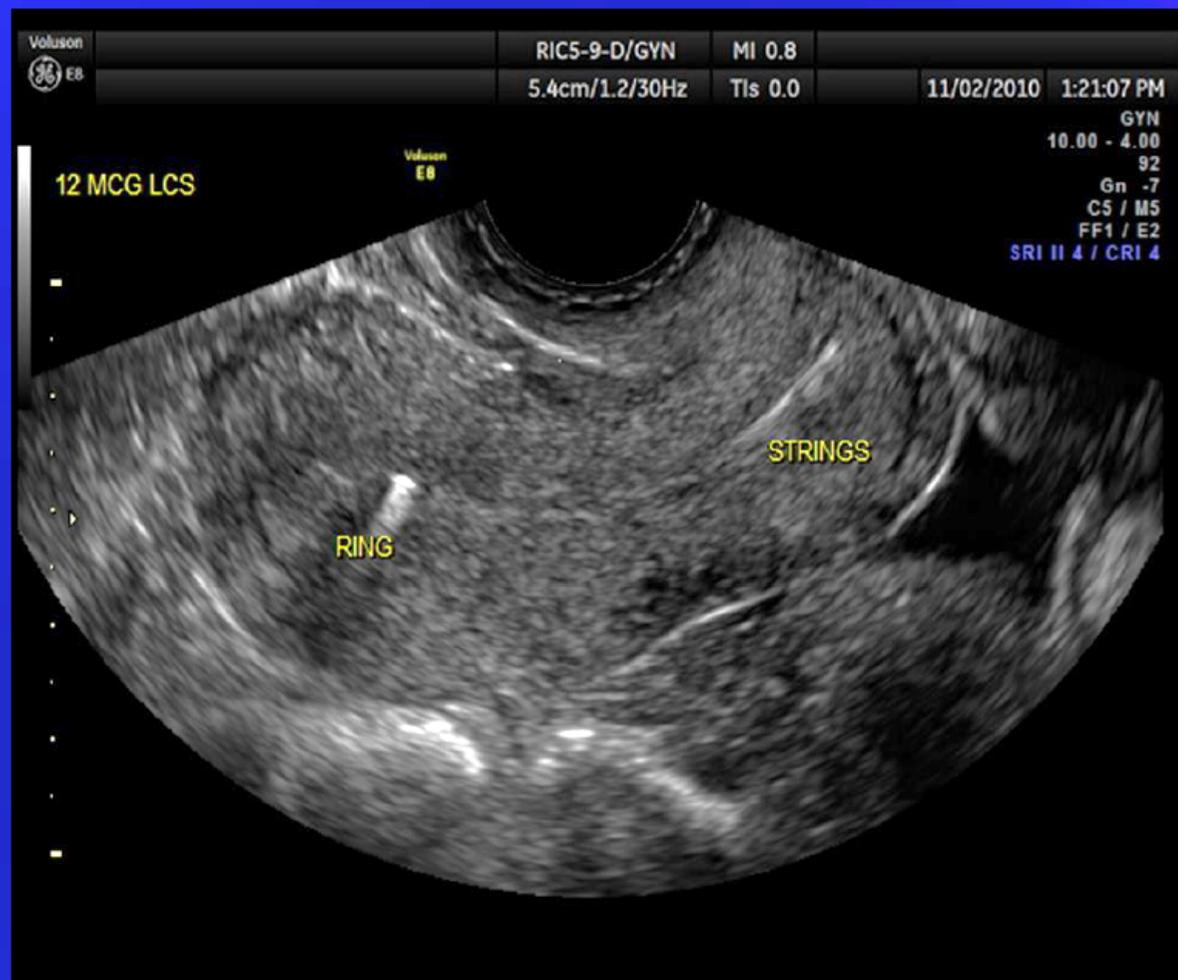


IMMAGINE 3D



Medical Contraindications for Intrauterine Contraceptive Use

- Pregnancy
- Immediately after puerperal sepsis or a septic abortion
- Undiagnosed abnormal vaginal bleeding
- Malignancy of the genital tract
- Known anomalies or fibroids that significantly distort the uterine cavity in a way that is incompatible with IUD insertion
- Current pelvic inflammatory disease
- Current purulent cervicitis, chlamydial infection, or gonorrhea
- Allergy to any component of an IUD or Wilson's disease (for copper-containing IUDs)
- Known pelvic tuberculosis



RICORDIAMO!

- **PRIMA DI INSERIRE LO IUD E' NECESSARIO FARE UNA VISITA GINECOLOGICA ED UN PAP TEST.**
- **VA INSERITA PREFERIBILMENTE DURANTE LE MESTRUAZIONI (3°/4° GIORNO).** (IL COLLO DELL'UTERO E' UN PO' DILATATO E CON MOLTA PROBABILITA' LA PAZIENTE NON E' INCINTA.)
- **NELL'INSERIMENTO BISOGNA RISPETTARE TUTTI I CANONI DI STERILITA' E SICUREZZA DELLA CHIRURGI AMBULATORIALE.**
- **DOPO IL PARTO SI PUO' INSERIRE DOPO CIRCA 40gg** (6 SETT. SE SI SCEGLIE QUELLA MEDICATA).
- **PUO' ESSERE UTILIZZATA TRANQUILLAMENTE DOPO IL TC.** (I TEMPI DI ATTESA PER INSERIRLA SONO ESTREMAMENTE VARIABILI)
- **DOPO UN ABORTO E' OPPORTUNO ATTENDERE IL PRIMO CICLO MESTRUALE.**
- **NON OCCORRE ANESTESIA NE ALTRA PREMEDICAZIONE.**
- **E' OPPORTUNO UN CONTROLLO GINECOLOGICO DOPO IL PRIMO CICLO MESTRUALE** (IL PRIMO MESE E' IL PIU' A RISCHIO PER ESPULSIONE).
- **NON E' OBBLIGATORIA LA PROFILASSI ANTIBIOTICA.** (TRANNE NEL CASO DI PROFILASSI PER ENDOCARDITE).
- **PUO' ESSERE UTILIZZATA TRANQUILLAMENTE NELLE NULLIPARE.**
- **DOPO LA RIMOZIONE PUO' ESSERE INSERITA NELLA STESSA SEDUTA UNA NUOVA SPIRALE.**
- **E' SCONSIGLIATO L'AUTOCONTROLLO DEI FILI DA PARTE DELLA DONNA PERCHE' QUESTO GENERA DI FREQUENTE FALSI ALLARMISMI.**

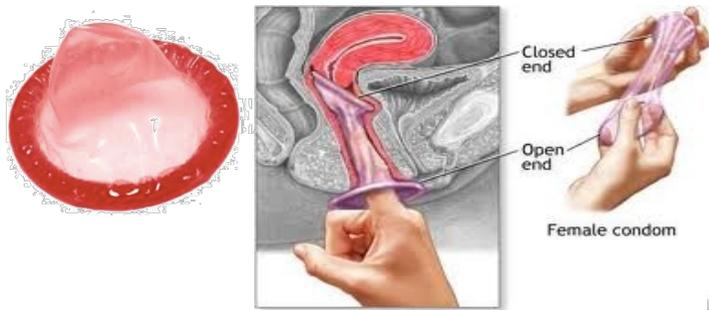
Contraccezione – Metodi naturali

Metodi per pianificare o evitare le gravidanze basati sull'osservazione dei segni e sintomi naturali della fase fertile o infertile del ciclo mestruale (OMS)

- Billing (o metodo del muco cervicale)
- Temperatura basale
- Metodo Ogino-Knaus (calcolo del periodo fertile in base alla durata del proprio ciclo mestruale)

Contraccezione – Metodi di barriera

Unici sistemi che proteggono in modo meccanico dalle MST e da HPV



Condom maschile e
femminile



Diaframma



Cappuccio cervicale