

Ormoni: se, come e quando prescrivere la pillola

Marialisa Feliciangeli
Rimini

Presidenti
Vincenzo Bettoli
Monica Corazza

Presidenti Onorari
Adalberto Califano
Annarosa Virgili



SIDeMaST
Società Italiana di Dermatologia



Con il patrocinio
dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara



ACNE FERRARA 2017

14° MEETING di AGGIORNAMENTO su ACNE e DERMATOSI CORRELATE

FERRARA, 24-25 NOVEMBRE 2017

FERRARA FIERE CONGRESSI

- Frangos et al. Acne and oral contraceptives. Update on women's health screening guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2008
- Arowojolu et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012
- Bettoli et al. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br. J. Dermatol* 2015
- **Linee Guida Europee JEADV 2016:** *Antiandrogeni come scelta alternativa nelle forme papulopustolose severe e nodulari/conglobate moderate o severe*

accanto alle adolescenti con acne ...



...sono aumentate le giovani donne (>25 anni) con acne (mento/collo, con frequente flare-up mensile, ruolo dello stress ...)



*Acne nel sesso femminile
indipendentemente dall'età
complessa patogenesi multifattoriale
ma comunque manifestazione androgeno-mediata*

IPERANDROGENISMO

endocrinopatia più frequente nelle donne in età fertile *prevalenza 10-20%*

*manifestazioni cutanee
molto diverse in relazione a fattori genetici*

da aumentata produzione di androgeni = **Secondario**
oppure

da aumentata "sensibilità" agli androgeni = **Primario**

sempre terapia topica
+/- antibiotica orale

associare
terapia ormonale

facoltativamente

se IA idiopatico

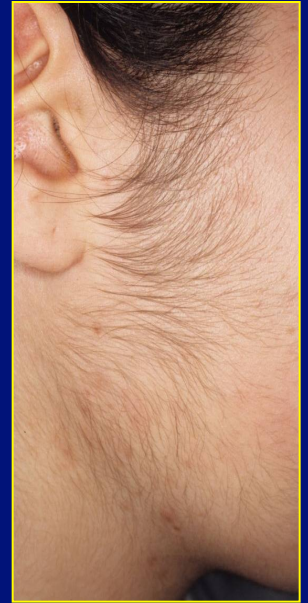
necessariamente

se IA secondario

quando sospettare **IPERANDROGENISMO Secondario**



- 1) Acne associata
 - Irsutismo
 - Alopecia andr.
 - altri segni clinici di IA



- 2) Acne
 - grave / resistente
 - tardiva
 - molto precoce
 - molto rapida



IPERANDROGENISMO Secondario

2-5% da Iperfunzione Surrenalica

- *Sindrome di Cushing* (eccezionale)



- ***IPEPLASIA SURRENALICA CONGENITA***

da deficit enzimatico di 21 idrossilasi (>95% dei casi)

- forma classica (C.A.H.) con virilizzazione

- Sindrome Adreno-Genitale non classica (N.C.A.H.)

o Late-Onset di cui l'acne resistente può essere unico sintomo

- ***NEOPLASIE ANDROGENO SECERNENTI (2/1000)***

surrenaliche ma anche ovariche

con sintomi cutanei a rapida insorgenza e evoluzione

IPERANDROGENISMO Secondario

90-95% da Sindrome dell'Ovaio Policistico - PCOS

*incidenza in aumento nella popolazione = 5-10%
parallelamente all'obesità*

- patogenesi multifattoriale
- spettro di sintomi molto ampio e variabile
- **Aumentati rischi** - di infertilità - psicologici
- metabolici - cardiovascolari

se tardivamente riconosciuta

*difficile quantificare l'incidenza della PCOS
nelle acneiche, ma...*

PCOS nel **50%** circa
dei casi di acne «**tardiva**» e/o **resistente**

- Peserico et al. Arch Dermatol Res. **1989**
Prevalence of PCOS in women with Acne: 45% vs 17%
- Betti et al. Dermatologica. **1990**
Incidence of PCOS in patients with late-onset or persistent Acne: 52%
- Maluki AH. Et al. J Cosmet Dermatol. **2010**
The frequency of PCOS in females with resistant Acne: 51% vs 6%

PCOS: possibili segni clinici

- **Alopecia** >30% **Acne** >50% **Irsutismo** >70%
- **Irregolarità mestruali** : **60%**
(oligomenorrea / amenorrea)
- **Obesità (addominale)** : **50 - 70%**
- **Insulino-resistenza (IR)** : **40 - 50%**
 - come conseguenza e fattore patogenetico
 - anche indipendente dalla obesità
- **Acanthosis Nigricans** **5%** = *marker di IR*

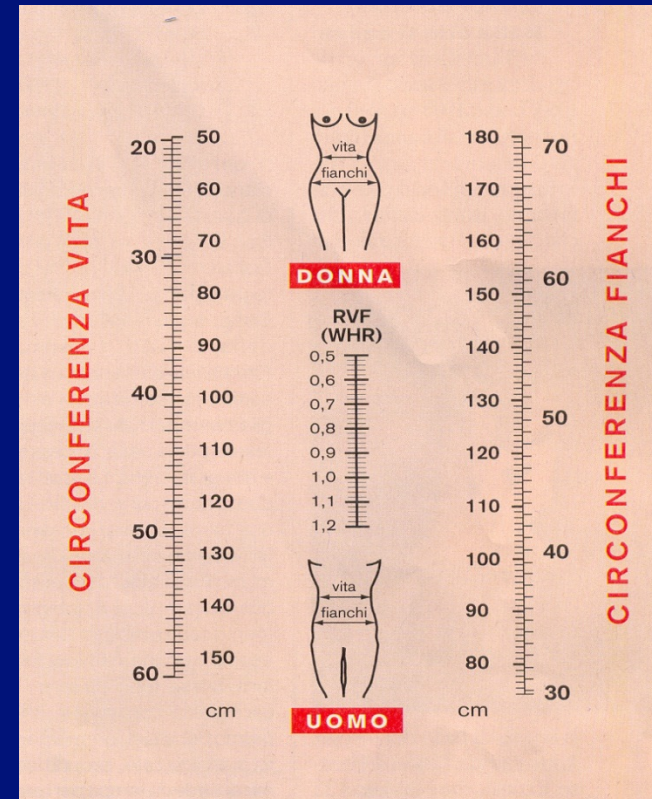


Insulinoresistenza e obesità addominale nella PCOS

- **IR nel 60%** delle donne con PCOS **in sovrappeso**
- **IR nel 40%** delle donne con PCOS **non in sovrappeso**

**Rapporto vita-fianchi
sospetto se > 0.8**

*l'aumento della circonferenza addominale è un **marker di IR** indipendentemente dal peso*



«consensus» di Rotterdam - 2003: diagnosi di PCOS se presenza di 2 criteri diagnostici su 3

A) Iperandrogenismo clinico e/o laboratoristico

Acne / Irsutismo / Alopecia
e/o

Eccesso **Testosterone tot.** o **DHEA**
Rapporto **LH/FSH >2**
Iperinsulinemia

B) **Alterazioni mestruali**
amenorrea
oligomenorrea (<9 cicli/anno)
anovulazione

C) **Ovaio policistico all'esame ecografico**

10 o più cisti di diametro tra i 2 e i 10 mm
disposte perifericamente con volume ovarico > 7,5 cm²

Acne

- indagini laboratoristiche ormonali negative

Ciclo mestruale
e ovulazione
regolari

esame ecografico delle ovaie negativo

**IA PRIMARIO / IDIOPATICO
PERIFERICO (recettoriale...)**

*«quando»
prescrivere terapia ormonale?*

1) altri sintomi di Iperandrogenismo

2) non risposta a terapia topica +/-

Antibiotica sistemica +/- Isotretinoina Orale

ma «come»? di cosa disponiamo?

CONTRACCETTIVI ormonali

- Estro-Progestinici **per via Orale (CO)**
- Estro-Progestinici Cerotto o Anello Vag.
- Progestinici per via Orale
 Spirale o Impianto

Antiandrogeni

- Ciproterone Acetato
 - Spironolattone
 - Flutamide
 - *Metformina*

superare il timore della prescrizione del C.O....

**La contraccezione ormonale può essere prescritta
in modo sicuro dopo**

- attenta raccolta anamnestica**
- misurazione della pressione arteriosa**

Ulteriori indagini ematochimiche, esame della mammella, pap test e screening per malattie sessualmente trasmissibili sono
NON necessari

Non è necessario alcun tipo di esame di follow-up
durante l'assunzione della pillola

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)
World Health Organization (WHO)

2016

ESCLUDERE CON L'ANAMNESI

condizioni che rendono inaccettabile il rischio

CONTROINDICAZIONI

- Iperensione (sistolica ≥ 140 mmHg o diastolica ≥ 90 mmHg)
- Etá ≥ 35 anni e fumatrice ≥ 15 sigarette al giorno
- Multipli fattori di rischio per patologie cardiovascolari (BMI elevato, etá avanzata, fumo, diabete, insuff. renale, dislipidemie...)
- Tromboembolismo venoso (episodi personali o familiari di TVP O embolia polm.)
- Mutazioni trombogeniche **note**
- Ischemie miocardiche **note** - Storia di stroke
- Patologie cardiache (valvolari, ipert. polmonare, aritmie, storia di endocardite batt.)
- LES
- Eemicrania con aura
- Cancro alla mammella
- Epatite attiva, Cirrosi e Adenoma epatocellulare o epatoma maligno

WHO-Medical eligibility criteria for contraceptive use- Fifth edition
«Guida all'uso dei farmaci 5 -2008» Ministero della Sanità - CDC control 2016

*superare il disorientamento per il
crescente numero di “pillole” (C.O.) in commercio*

sino a circa un decennio fa disponevamo di
una trentina di C.O. / EP

un solo Estrogeno

Etinil -Estradiolo (EE)

(...anche azione antiandrogena)

4 Progestinici

Ciproterone

Levonorgestrel

Gestodene

Desogestrel

Estrogeno = Etinil-Estradiolo

importante è la dose diversa

Riduzione del rischio trombotico parallelo alla riduzione della dose
dai 50 mcg degli anni 60

- 35 mcg
- 30 mcg

- 30 - 40 mcg
- 30 - 40 - 30 mcg

- 20 mcg
- 15 mcg

principali Progestinici

importante è il ruolo rispetto agli androgeni

- *Levonorgestrel*

androgenico

- Desogestrel

- Gestodene

- Norgestimato

- Nomegestrolo

debolmente androgenici

- *Ciproterone*

- Clormadinone

- Drospirenone

- Dienogest

antiandrogeni

«recentemente» si sono aggiunti

- 4 Progestinici

- 1 Estrogeno «naturale»

• **Clormadinone** Progest. Antiandrogeno

associato a EE

• **Drospirenone** Progest. Antiandrogeno

associato a EE

• **Dienogest** Progest. Antiandrogeno

associato a EE

associato a Estradiolo Valerato

• **Nomegestrolo** Progest. non Antiandrogeno

associato a Estradiolo

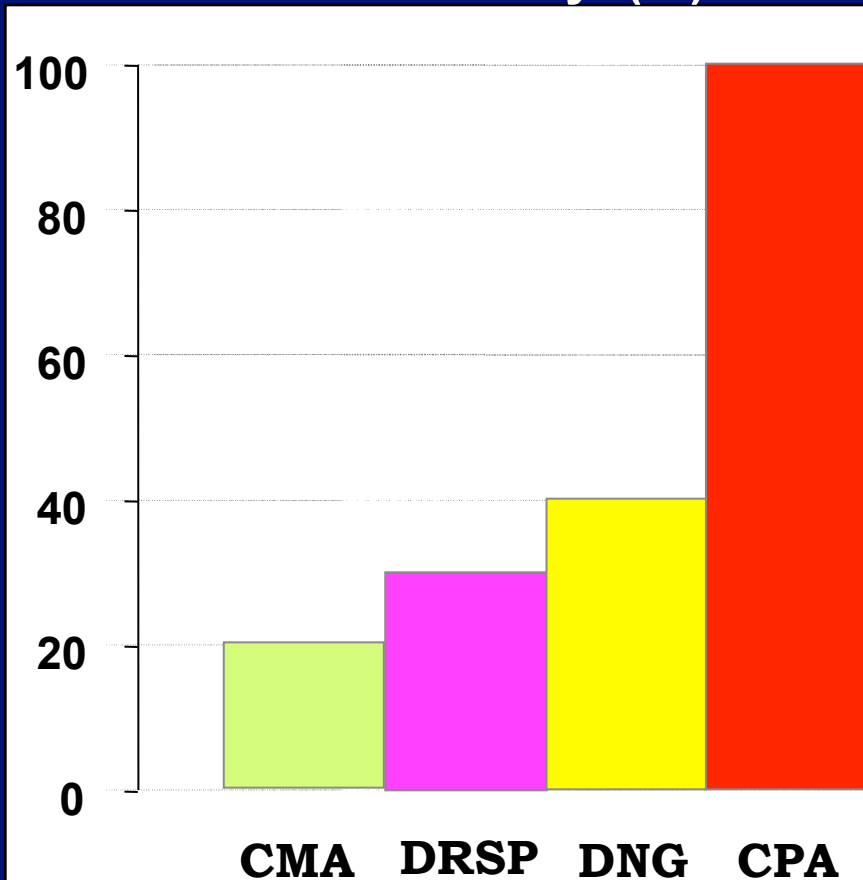
con riduzione di - Impatto metabolico - Effetti collaterali

- Rischio cardiovascolare...

Progestinici : Attività antiandrogena

Test sperimentali in vitro e in vivo

Relative Efficacy (%)



CMA - Clormadinone = 20%

DRSP - Drospirenone = 30%

DNG - Dienogest = 40%

CPA - Ciproterone = 100%

per presenza di Progestinico Antiandrogeno

elettive nella terapia dell'ACNE

35 µg etinilestradiolo + 2 mg Ciproterone Ac.

30 µg etinilestradiolo + 3 mg Drospirenone

20 µg etinilestradiolo + 3 mg Drospirenone

30 µg etinilestradiolo + 2 mg Clormadinone Ac.

Ciproterone Ac. il più efficace

...non demonizziamolo

sospeso in Francia dal 17/05 al 30/07/2013

prescrivibile oggi in Europa

solo come terapia dell'Acne Resistente...

rischio tromboembolico per la 3° e 4° generazione
di Progestinici circa il doppio rispetto alla 2°...

MA NON TORNIAMO AGLI EP DI 2° GENERAZIONE

•Leclerc-Mercier et al. Eur J Dermatol. [2016](#)
«New regulations for COC prescription in France in 2013: what is the impact on adult female acne?»

Among the patients who switched from 3° or 4° to 1° or 2°
generation drugs, 83.9% considered that their acne
had worsened (p<0.0001)

Drospirenone

VANTAGGI

- Deriva dallo Spironolattone per cui **attività antimineralcorticoide e antiedemigena**
- **Ottimi risultati nella PCOS specie sul peso**
- Riduce i sintomi disforici premestruali

Dosaggio terapeutico:
3 mg/die x 21-24 gg/28

SVANTAGGI

- *Rischio teratogeno sul feto maschio*
- Attività inferiore (1/3) al Ciproterone Ac.

in associazione
già pronta con EE

30 mcg x 21 = Yasmin

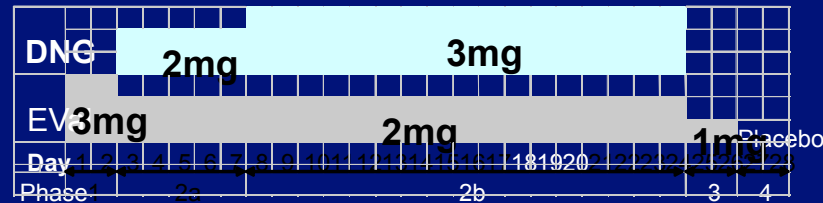
20 mcg x 21 = Yasminelle

20 mcg x 24 = Yaz

+ generici...

Dienogest + Estradiolo Valerato

in regime quadrifasico



non proposta nell'acne

certa la minore efficacia terapeutica
dell' estrogeno "naturale" rispetto all'EE

- CO proposto in tutte le età
- Massima efficacia sulla riduzione dei flussi
- in Germania e paesi Est Europa molto usata

Dienogest 2mg + EE 30mcg

Contraccettivi non per via orale

- Cerotto **Evra** 20 mcg EE + 150 Norelgestromina

disponibili dati limitati sull'uso nell'acne

- Anello **NUVARING**

libera 15 mcg/die di EE e 120mcg di Etonogestrel

20% circa sviluppa acne

Contraccettivi non per via orale

con solo progestinico

- **Spirale Mirena** libera Levonorgestrel per 5 anni
12% circa sviluppa acne
- **Spirale Jaidess** libera Levonorgestrel per 3 anni
ma in quantità minore
- Impianto libera Etonogestrel per 3 anni
nessuno studio sull'acne

Risultati nella terapia dell'acne con CO antiandrogeno : ricordare...

- Dopo **3 -6 mesi** miglioramento iniziale
- Dopo **6 -9 mesi** effetto pieno
(nel 50-90% delle pz miglioramento del 30-95% delle lesioni)
- Necessità di proseguire la terapia per
almeno 9-12 mesi
 - *Non rare le recidive alla sospensione*

se inefficace il C.O. cosa possiamo fare?

- **CIPROTERONE ACETATO**

terapia sequenziale inversa

12,5 - 25 mg / die dal 1° al 10° giorno di CO

- Faure M et al. Ann Dermatol Venereol 2003

- **SPIRONOLATTONE** 50 - 100 mg / die
- **FLUTAMIDE** 62,5 mg / die

NO FINASTERIDE attiva sull'isoenzima 2 della 5α reduttasi
e quindi sul follicolo pilifero più che sebaceo

*utilizzo degli antiandrogeni
di «secondo livello»*

sempre dopo Consenso Informato

sempre in associazione a Contraccezione

- **CIPROTERONE** Possibile epatotossicità >50 mg/die
Possibile depressione dell'umore..
In uso da > 50 anni con lunghissimi monitoraggi
- **SPIRONOLATTONE** Efficacia accertata nell'irsutismo
Recente rivalutazione nell'acne
Ben tollerato
- **FLUTAMIDE** Basse dosi ma rischio epatotossicità
Raramente utilizzata

P.C.O.S. RESISTENZA all' INSULINA e/o OBESITA'

>60 studi dimostrano l'efficacia della **METFORMINA**
(sensibilizzante all'Insulina) nella PCOS

utilizzabile nella PCOS

- *in alternativa ai CO*
- *anche senza obesità o IR*
- *migliora i parametri biochimici dell'IA e l'Acne*

Prescrivibile come terapia dell' IR ma non dell' IA

Tan S. et al. - Eur J Endocrin Nov 2007 "Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance"

*«quando» prescrivere
terapia ormonale?*

3) In associazione a Isotretinoina Orale

**4) Contraccezione richiesta per motivi
personali**

*dal 1982 il dermatologo è obbligato ad affrontare la contraccezione se prescrive **Isotretinoina Orale***

Linee guida USA e EU :
obbligatori 2 metodi contraccettivi associati

- Se accettati Impianto o Spirale con Progestinico (i più sicuri)
- In alternativa: **EP mono o bifasici** meglio se con 30 mcg di Estrogeno
- Più frequente abbinamento: CO + metodo di barriera
 - **Scegliere la sicurezza**

Contracezione richiesta dall'acneica per motivi personali

- *basse dosi di Estrogeno (in genere 20 mcg di EE)
raccomandate dalla World Health Organization*
- *meglio se con Progestinico Antiandrogeno*

Huber J, Walch K. Contraception. 2006

«Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses»