

Contraccezione per via orale e riduzione dell'intervallo libero da ormoni : quali benefici

V.Bruni , Firenze
Ferrara 11-3 -2011

GSD 60 mcg + EE 15 mcg

DRSP 3 mg + EE 20 mcg

Regime 24 + 4

EE 30 LNG 150 mc
4

84 pillole attive + 7 giorni EE 10 mcg

(Seasonique)

84 pillole attive + 7 giorni pausa

(Seasonique Advance)

EE 30 DRSP 3mg
4

84 pillole attive + 7 giorni

EE 20 µg + LNG 90 µg

365 giorni in confezioni da 28 cnf

(Lybrel)

Somministrazione in regime 24 + 4

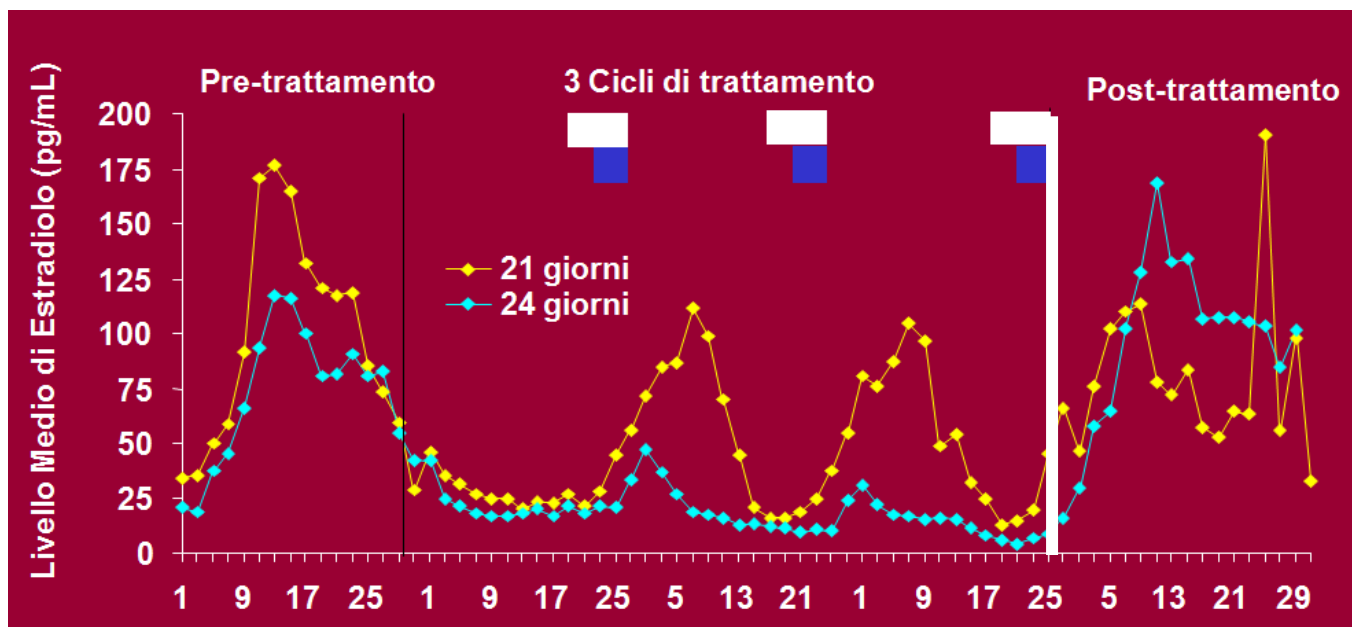
già da tempo proposta la riduzione del numero di giorni di intervallo o l'allungamento del regime:

- **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)

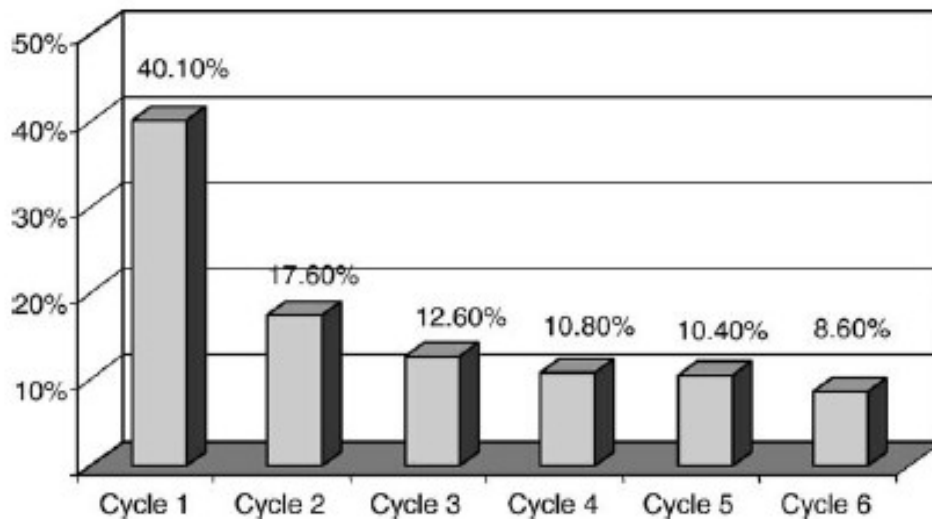


Diametro
strutture follicolar



Livelli estradiolo

breakthrough bleeding durante 6 mesi
trattamento con GSD 60 / EE15 (24+4)



Barbosa et Al 2006

Miglioramento di (p<0,001)

Dolore

Concentrazione

Ritenzione idrica

Disagio psicologico

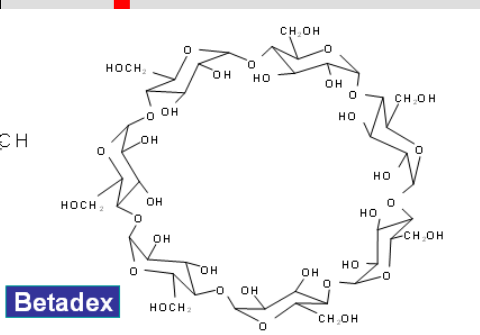
Attenzione

Controllo

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



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



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

YAZ





DRSP 3mg /EE 2
4 + 4

Vantaggi :

Miglior soppressione ovarica con ↓ diametro medio follicolo
↓ livelli E2
↓ livelli FSH , LH

↓ spessore endometriale

Miglior effetto contraccettivo

Miglior contenimento disturbo disforico premestruale

Miglior efficacia su acne (livelli pressochè costanti di DRSP)

Svantaggi (?):

Maggior numero di sanguinamenti inattesi

Minor numero di sanguinamenti attesi

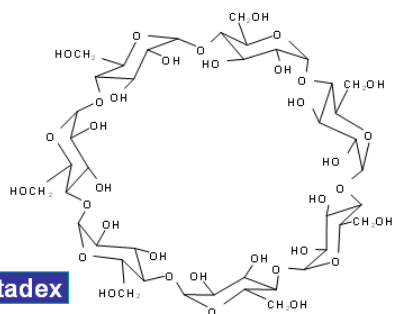
nei primi 3 cicli
rispetto a 21+7

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

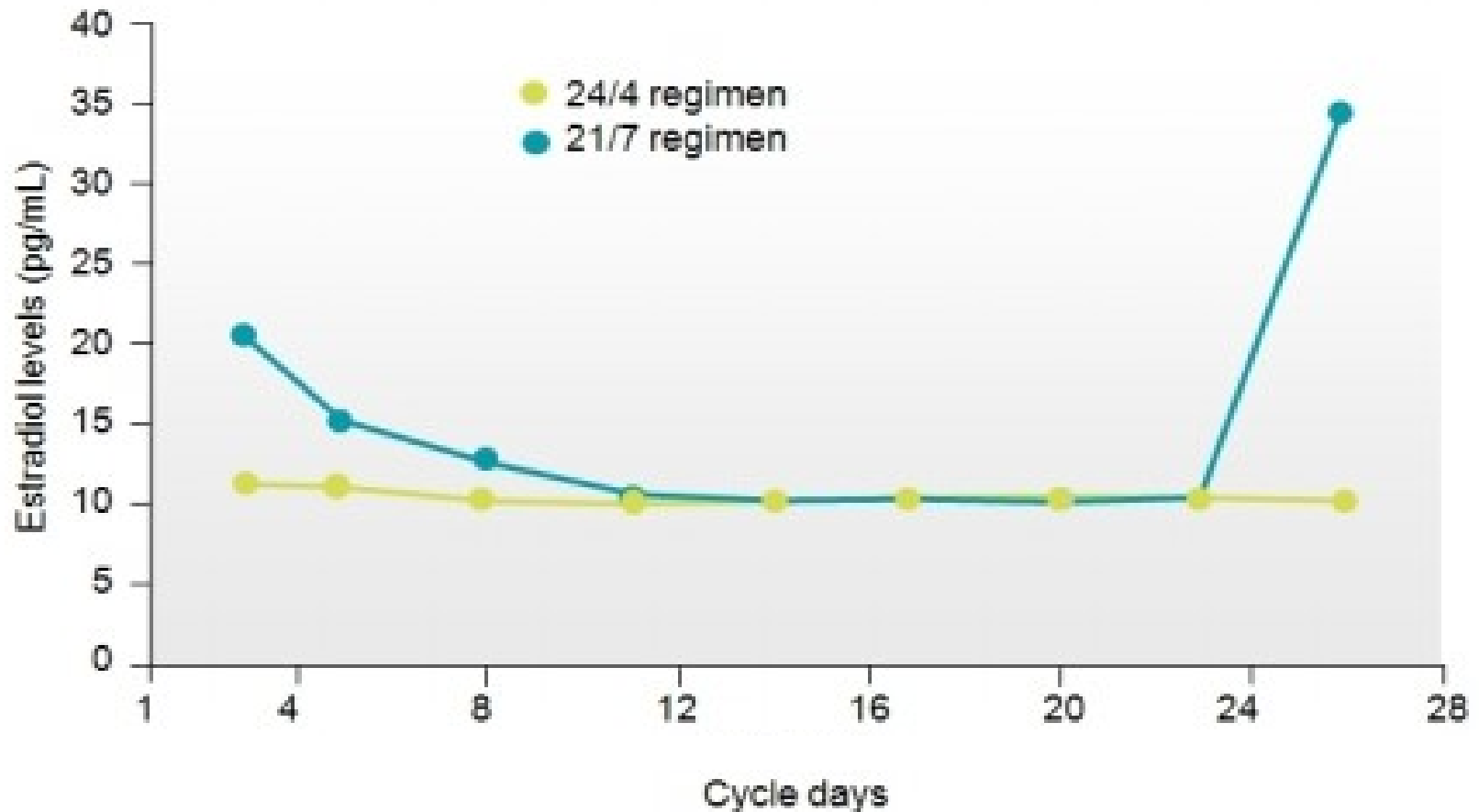


Drospirenone 3mg / EE 20 mcg con schema 24 / 4

da Shulman Lee, Venezia 2009

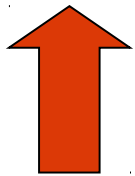
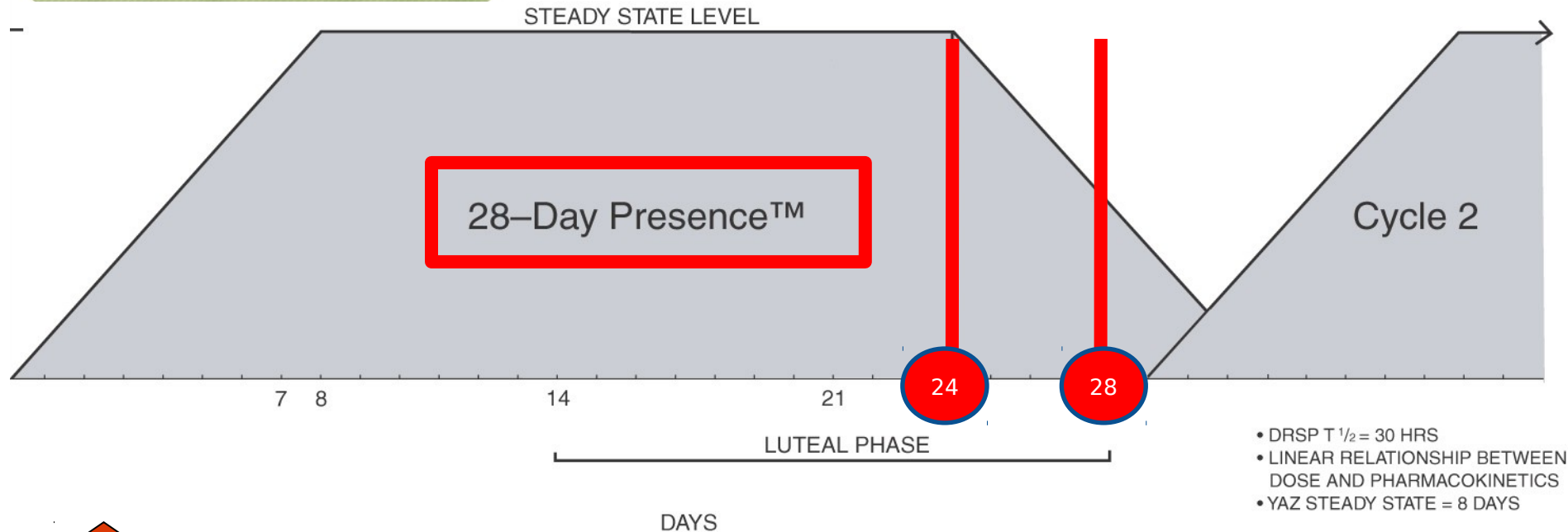


Maggiore soppressione con il regime 24/4 rispetto a 21/7





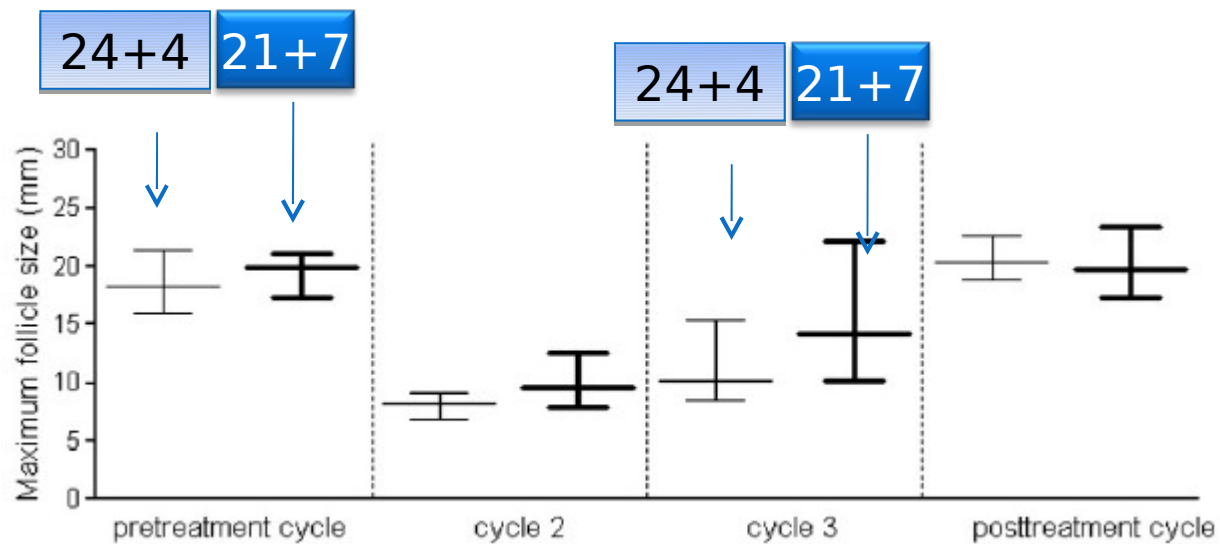
YAZ



TEMPO DI ESPOSIZIONE AL FARMACO IN RELAZIONE
ANCHE ALLA LUNGA EMIVITA DEL DRSP (30 ore)

Migliore stabilizzazione ciclo

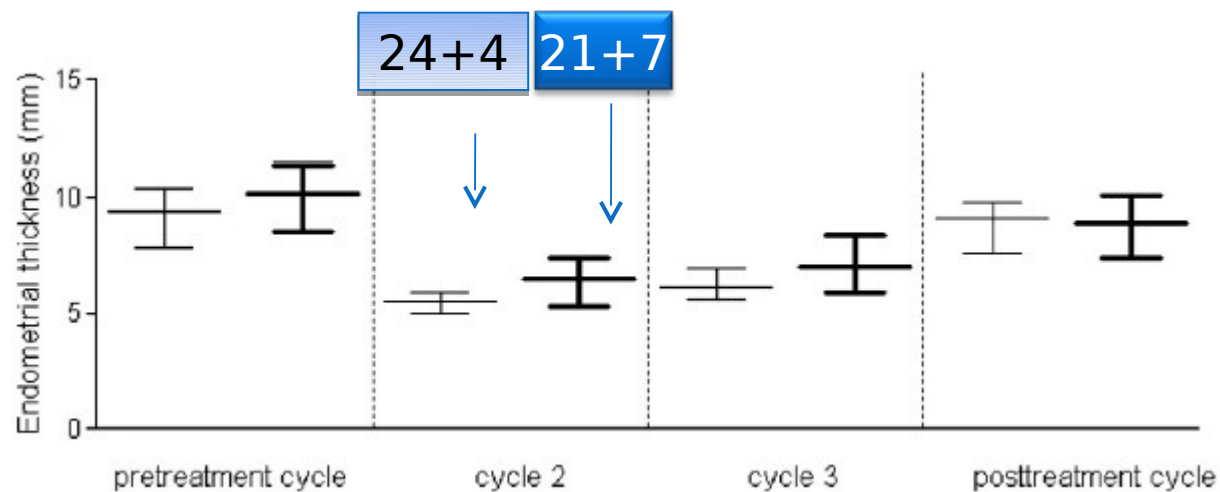
Miglior controllo iperandrogenismo



Diametro follicolare



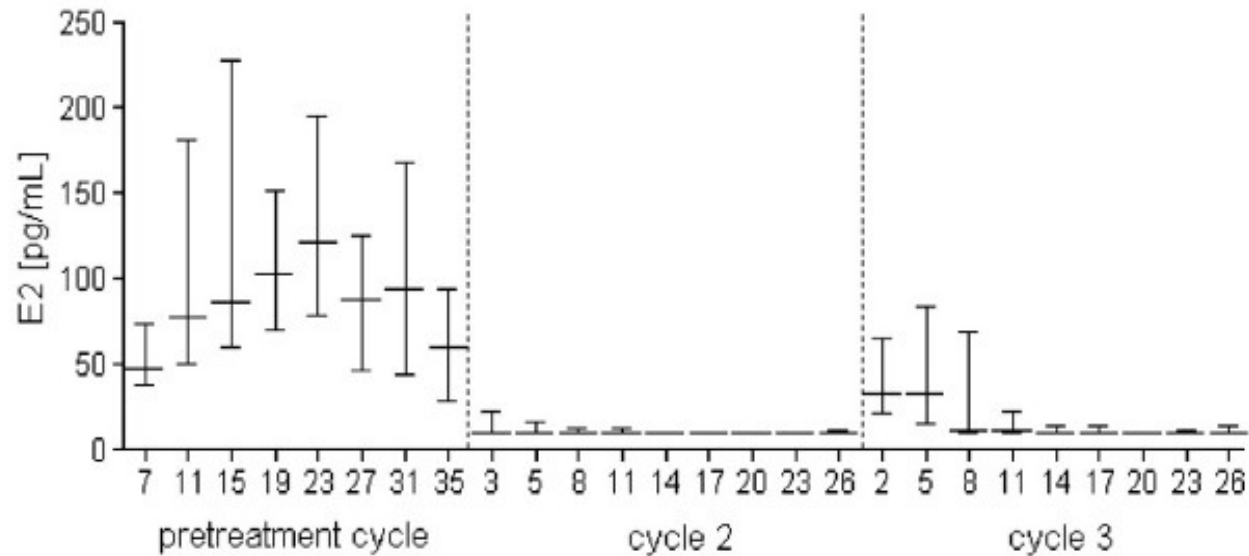
RSP 3mg / EE 24 + 4



Spessore endometriale

A

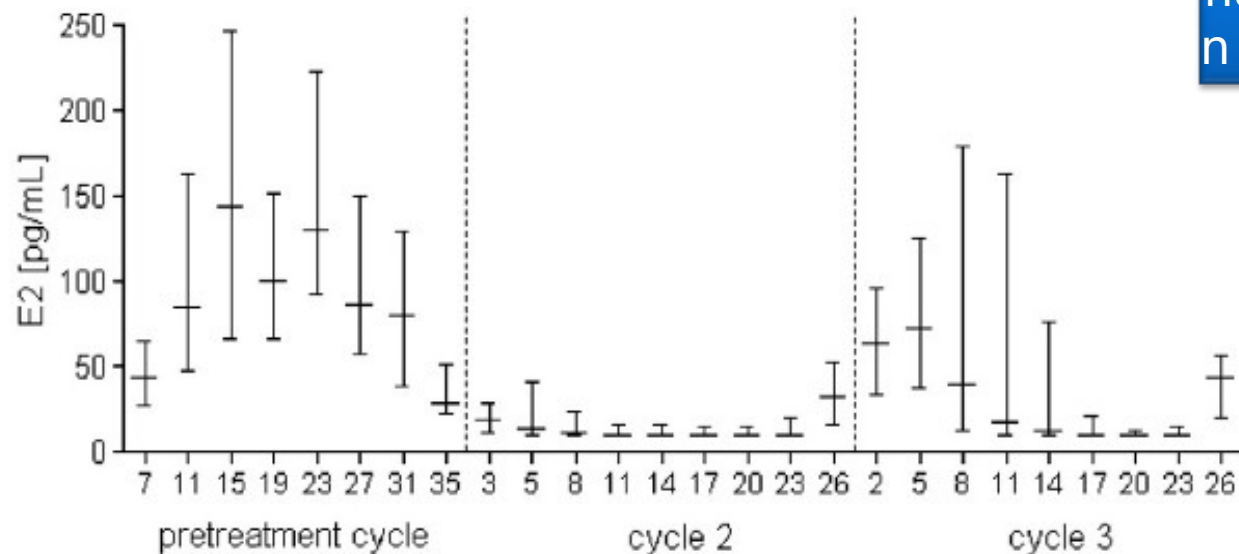
24/4 regimen



RSP 3mg /EE 2
4 + 4

B

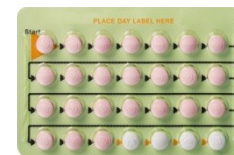
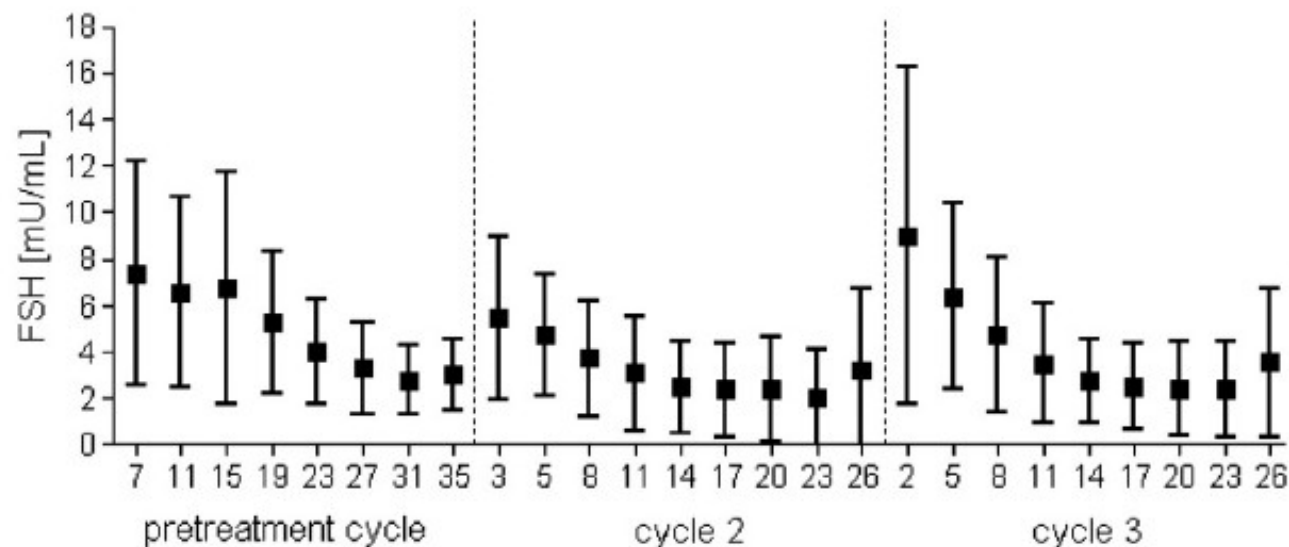
conventional 21/7 regimen



Estradiolo endogeno
maggiormente soppresso
in regime 24+24

A

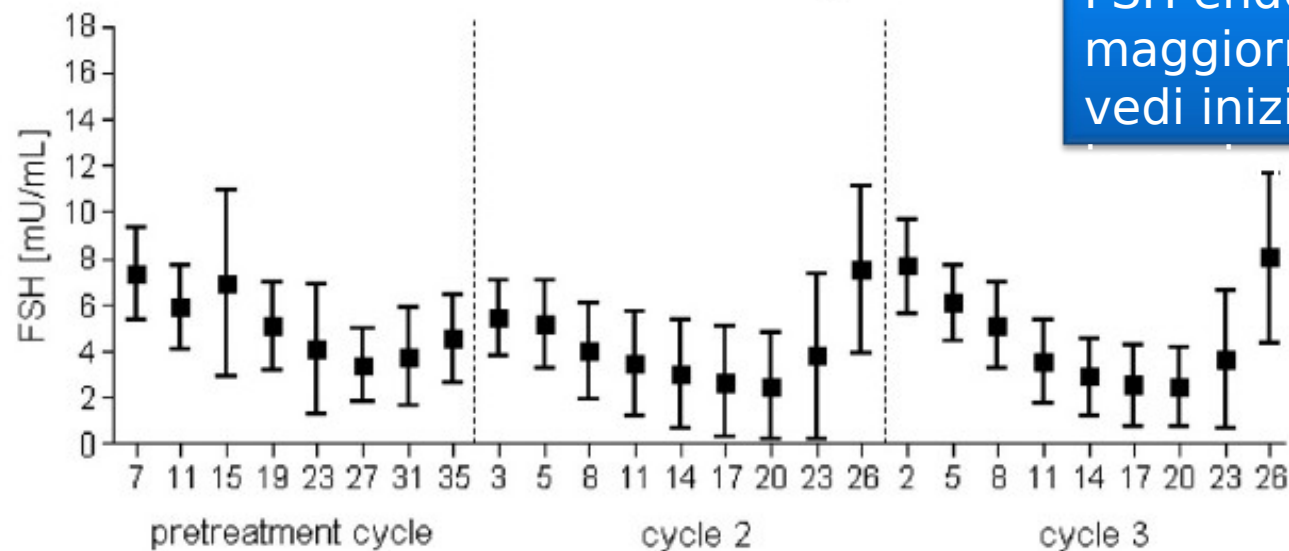
24/4 regimen



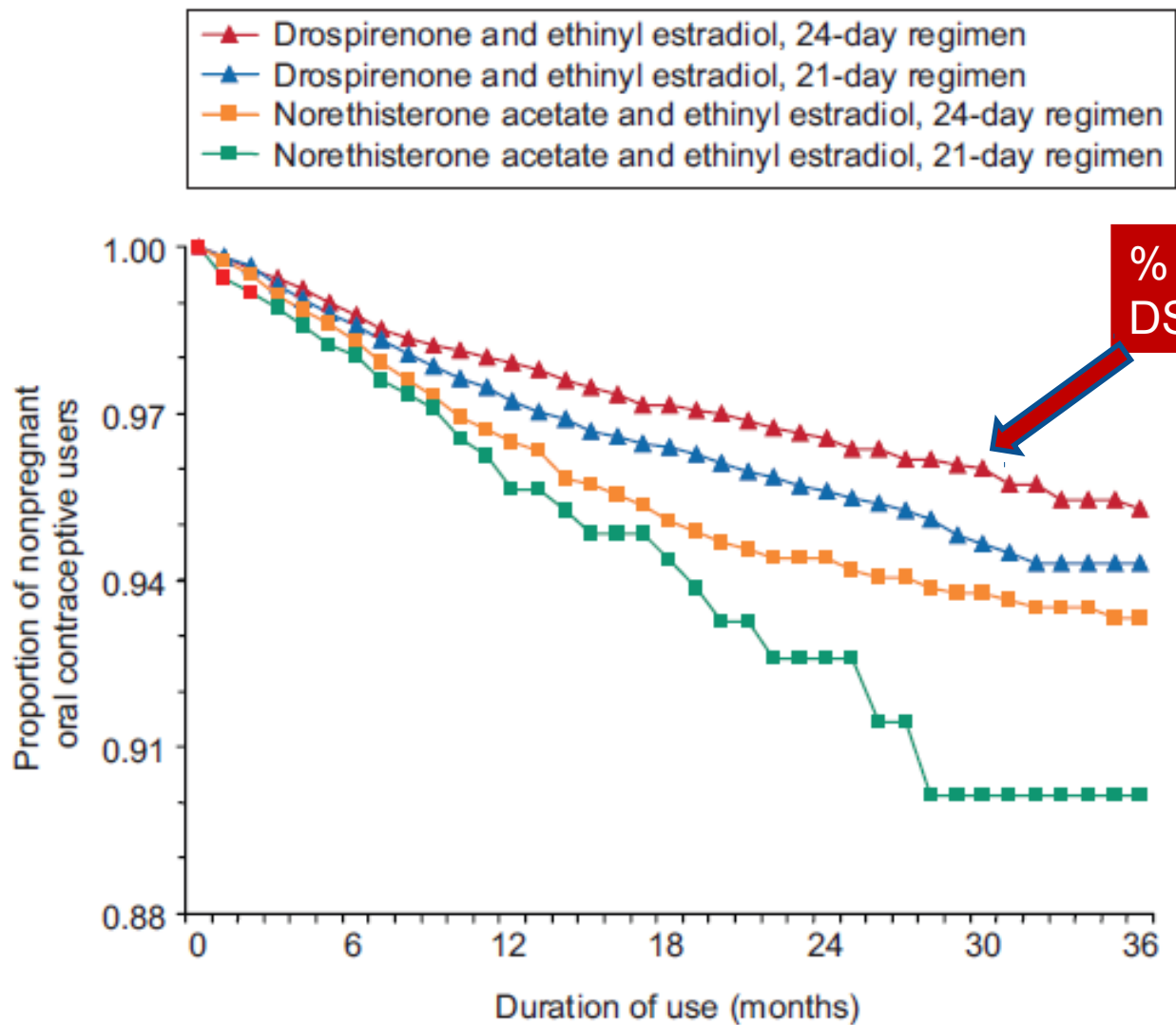
RSP 3mg /EE 2
4 + 4

B

conventional 21/7 regimen



FSH endogeno
maggiormente soppresso (vedi inizio bleester)



Dinger et Al .2011



To bleed or not to
bleed?

« ... The dogma that women using contraception must regularly menstruate is changing and reversible amenorrhea is becoming more acceptable to women... »

**Leslie Miller et al. Obstet Gynecol 2005 ;
106 : 473-482**



EE 30 LNG 150 mc
4

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

84 pillole attive + 7 giorni pausa
(Seasonale)

EE 30 DRSP 3mg
4

84 pillole attive + 7 giorni pausa

EE 20 μ g + LNG 90 μ g

365 giorni in confezioni da 28 cnf
(Lybrel)



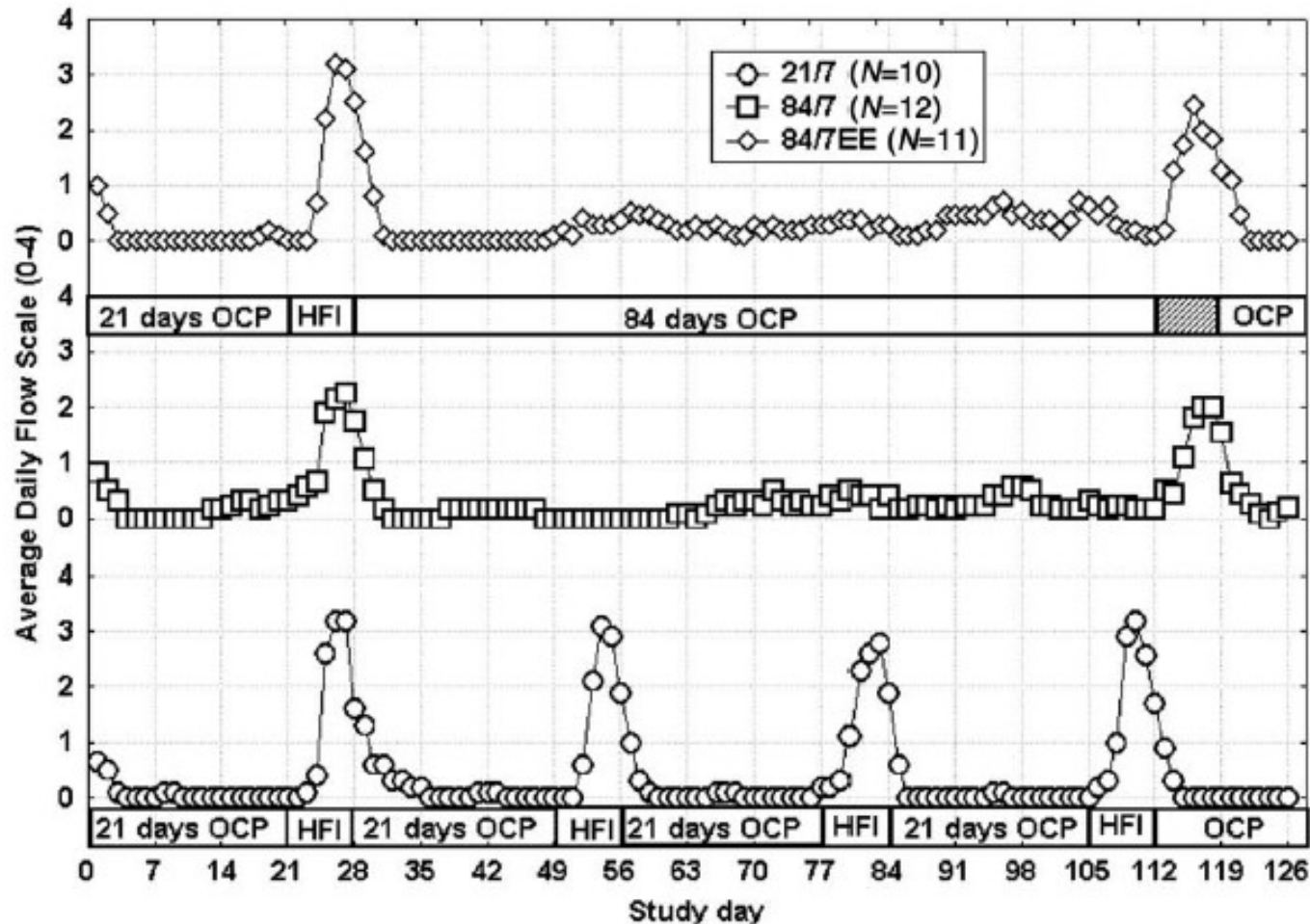
YAZ flex

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

Caratteristiche endocrine dei regimi 84 + 7 rispetto
21 +7

Evaluation of pituitary–ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens

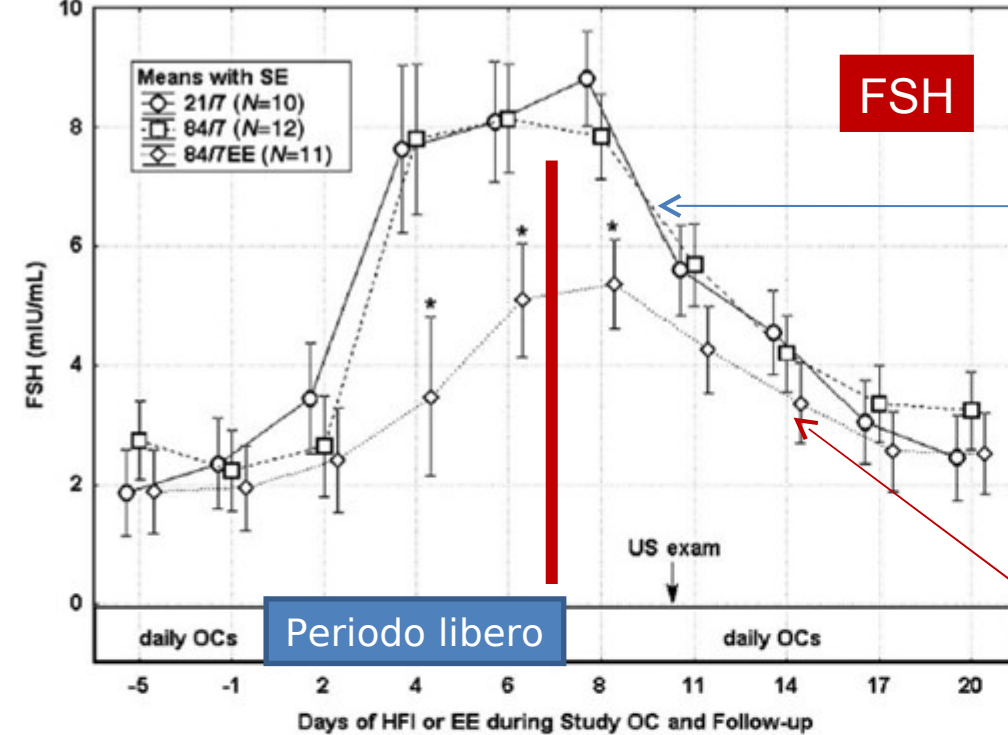
Vandever et Al 2008



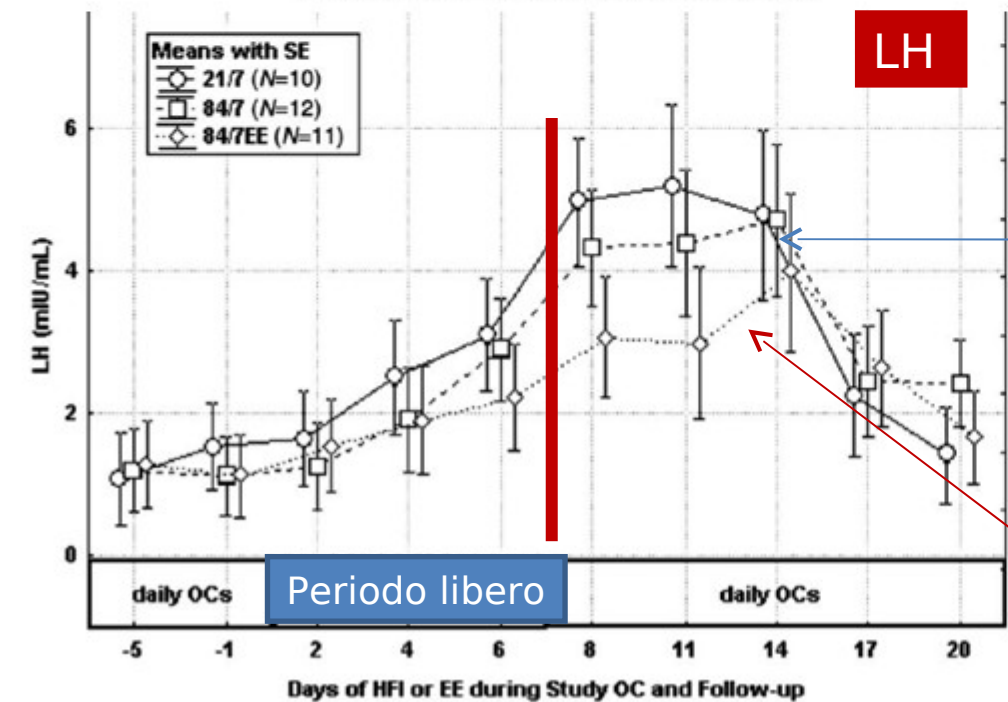
84 pillole active
7 EE 10 mcg

84 pillole active
7 gg intervallo

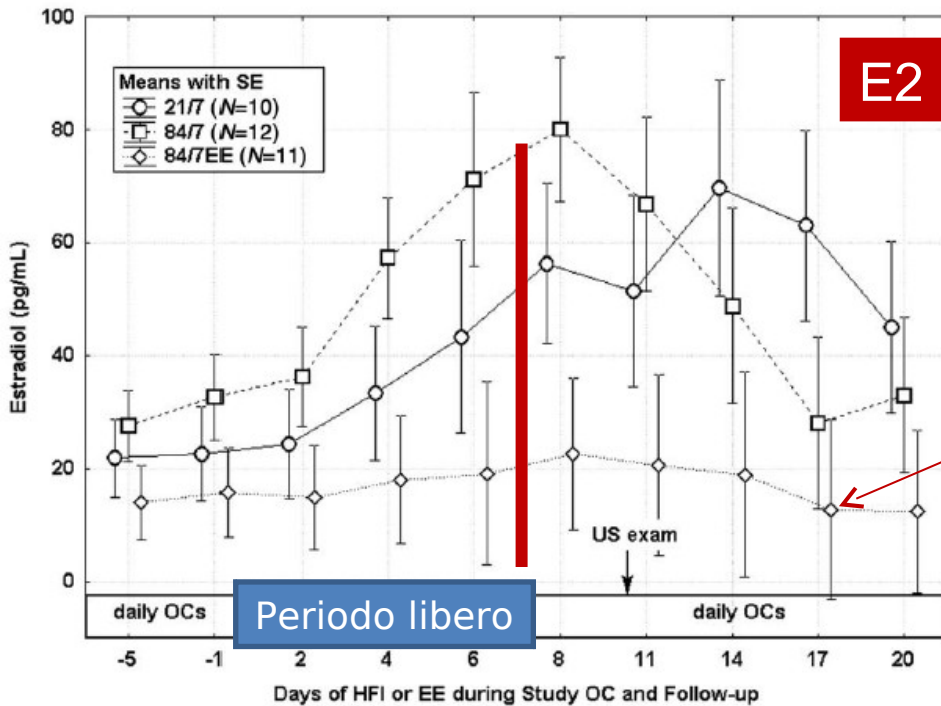
21 pillole active
7 gg intervallo



84 pillole attive
7 EE 10 mcg



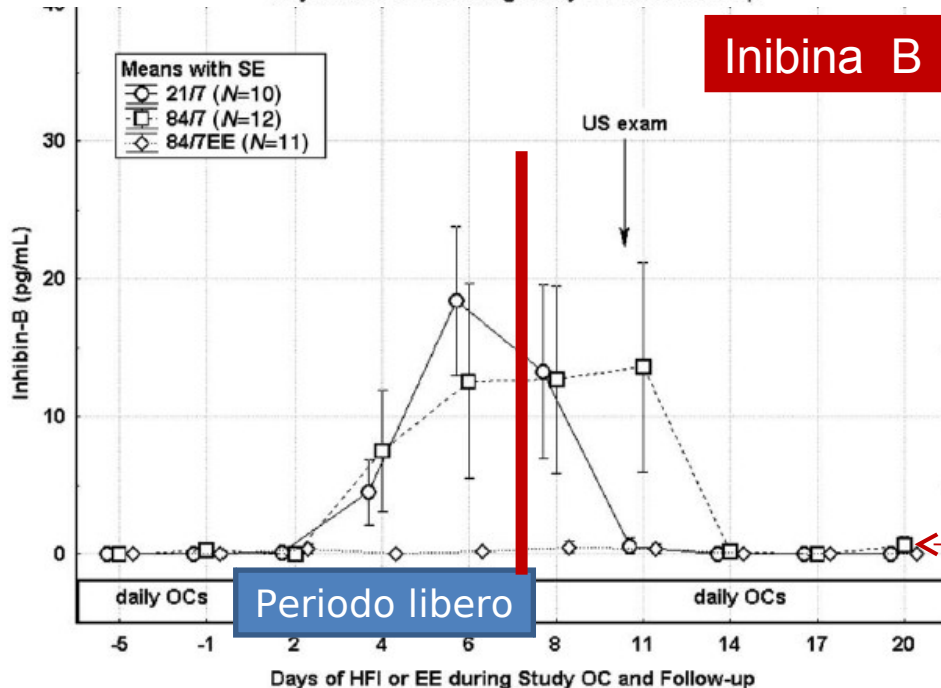
84 pillole attive
7 EE 10 mcg



84 pillole attive
7 EE 10 mcg

Al 3° giorno di intervallo libero
riduzione crescita follicolare
simile nei tre gruppi

Al 10° giorno di intervallo libero
la crescita follicolare marcatamente
più ridotta nell'associazione che
introduce EE nell'intervallo libero



84 pillole attive
7 EE 10 mcg

Steady-state pharmacokinetics of an extended-regimen oral
contraceptive with continuous estrogen^{☆,☆☆}

Charles E. DiLiberti^a, Christine M. O'Leary^a, Christopher H. Hendy^b,
Donald H. Waters^a, Marya B. Margolis^{a,*}

**regime 84+7 con LNG/EE ha un profilo farmacocinetico simile a
regime 21+7 in assenza di alcun accumulo addizionale di questi
ormoni nel tempo.**



2007

Lybrel

Wyeth

(Archer 2004, 2006)

Data non contemplati nella revisione di Cochraine 2

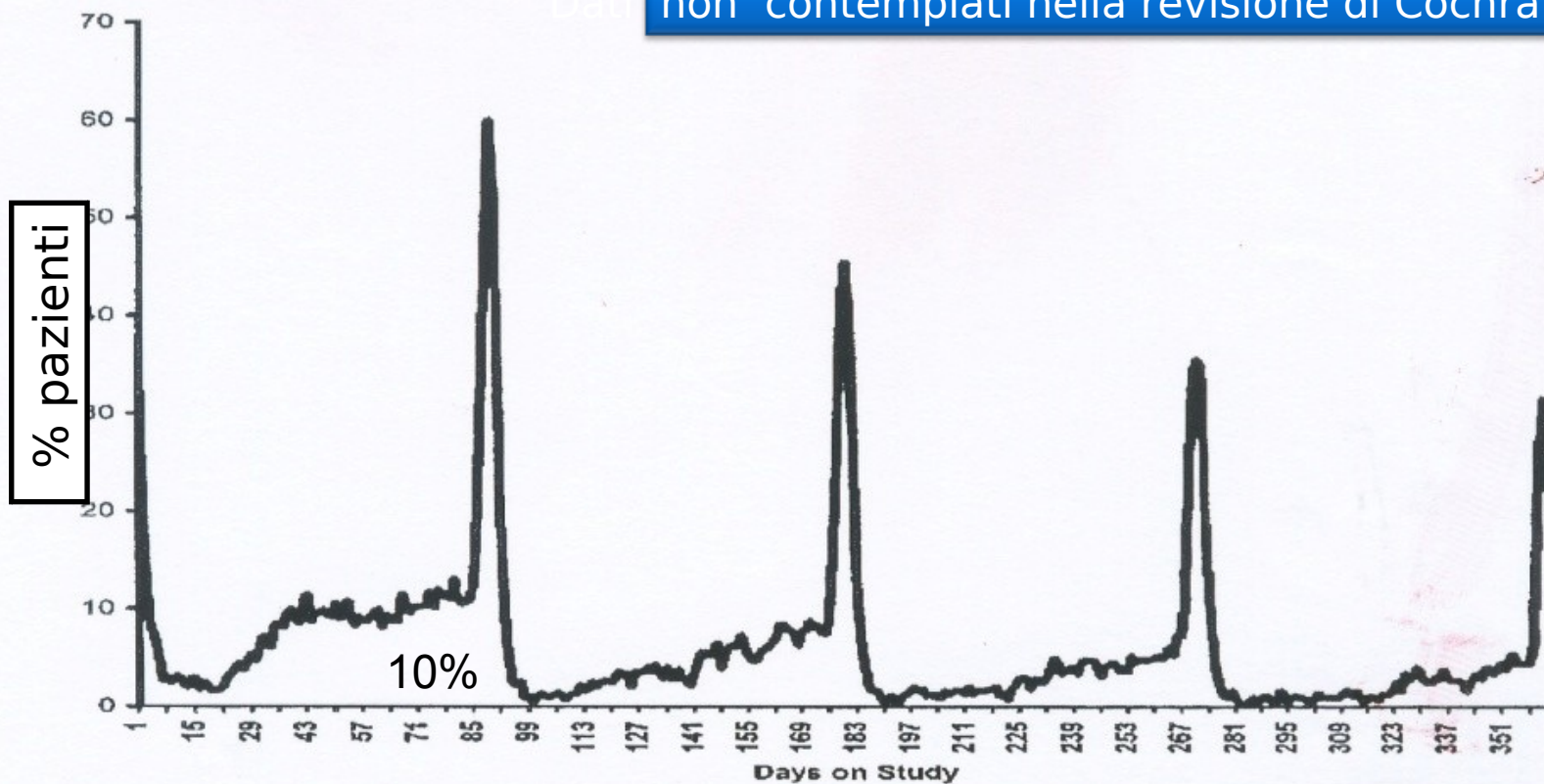


FIGURE 1. Percent of extended cycle regimen patients reporting bleeding by study day.



Jensen and Archer 2008

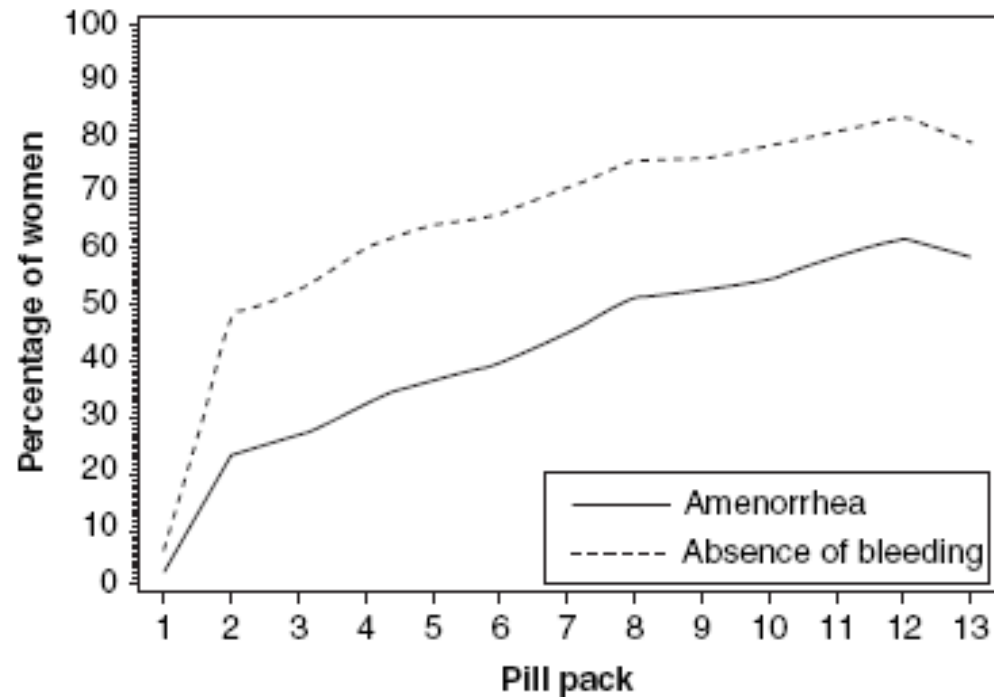
Giorni di AMENORREA:

aumentano in media dopo ogni confezione (fino alla 12° confezione)

Giorni di BLEEDING: diminuiscono lungo la durata dello studio

Giorni di SPOTTING: non diminuiscono lungo la durata dello studio

18% interruzione a causa di b



***North American study of Lybrel,
Archer 2006***

6% interruzione per bleeding ***European comparator study, Teichmann
2006***

Conditions for which reduced menstrual frequency or amenorrhea may have therapeutic benefit

- Menorrhagia
associated with :
 - Uterine bleeding disorders (leiomyoma / adenomyosis)
 - Inherited bleeding disorders :
 - Von Willebrand's disease
 - Hemophilia
 - Factor XI deficiency
 - Acquired bleeding disorders
 - Chronic anticoagulation
 - Thrombocytopenia
- Dysmenorrhea (primary or acquired)
- Endometriosis / chronic pelvic pain
- Premenstrual syndrome
- Anemia
- Polycystic ovarian syndrome (PCOS) (EM. Coutinho, 2007)

Ipotesi di A.M. Kaunitz,
Contraception 2000 : 62 : 11 : 277-284

Endometriosi pelvica: razionale di uso degli estroprogestinici

□□ Blocco ovulazione con ↓ esposizione impianti endometriosici a fattori crescita del liquido follicolare

□□ Progressiva decidualizzazione ed atrofia del tessuto endometriale con aumento apoptosi cellulare, riduzione attività aromatasi endometriale e produzione citochine

(Meresman, 2002 Maia, 2008)

□□ ↓ quantità flusso mestruale, riduzione attività contrattile uterina (?)

□□ Protezione per K ovaio

□□ Con combinazioni monofasiche in regime continuo riduzione parziale dei bleedings (?)

□□ Contraccettione orali

□□ Il razionale di uso orienterebbe su regimi estesi per ridurre sanguinamento in focolai di tessuto endometriale ectopico ed

vantaggi legati all'uso del regime esteso

Revisione dati su trials randomizzati controllati (Cochrane)

No differenze significative in relazione al pattern dei sanguinamenti
(sembra migliore nel continuo)

No differenze significative nei tassi di discontinuazione (un solo studio registra tassi di discontinuazione più bassi in schema ciclico)

Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials*

Edelman et Al 2006

Vantaggi legati all'uso del regime esteso

Revisione dati su trials randomizzati controllati (Cochrane)

Miglioramento sintomi a prevalenza premestruale e mestruale :

Cefalea

Stanchezza

Sensazione di gonfiore

Irritazione a livello genitale

Dolore mestruale

Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials*

Edelman et Al 2006

- Numerous studies have shown that extended cycle COCs use are safe and effective
- « ... *Women taking the extended-cycle usually experience reduced total bleeding periods and dysmenorrhea. They may also experience amenorrhea. This amenorrhea may be beneficial and suited to the lifestyle of many women ...* » (Nelson, 2007)
- Conversely they may experience more unscheduled spotting (BTS) and bleeding (BTB) in the initial cycles but those problems decrease with longer use



può gestire il bleeding in corso di regime esteso

Interrompere l'uso della pillola per 2 o 3 giorni in modo da ottenere una perdita ematica simil mestruale



**Nuvaring
Regime esteso**

Regime continuativo dell'anello vaginale : Valutazione di aspetti clinici



Contraception 81 (2010) 223–225

Contraception

Original research article

Extended regimens of the contraceptive vaginal ring:
evaluation of clinical aspects[☆]

Fernando Augusto Barreiros^{a,b}, Cristina Aparecida Falbo Guazzelli^{a,*}, Ricardo Barbosa^b,
Francisco de Assis^b, Fábio Fernando de Araújo^a

Obiettivo: valutare eventuali cambiamenti nei sintomi clinici (dismenorrea, emicrania, tensione mammaria, dolore alle gambe, irritabilità), peso corporeo e pressione arteriosa in donne utilizzatrici di Nuvaring in maniera continuativa (regime: 84/7) per 1 anno.

Risultati:

■ ↓ significativa dismenorrea e irritabilità in un anno di trattamento . ■ Minor frequenza di altri sintomi clinici , sebbene non significativa. ■ Pressione arteriosa invariata, ■ ↑ non significativo peso corporeo (0.94 kg dopo 1 anno) e BMI.

Nuvaring ® extended regimen

- 4 groups, 1 year follow-up

A : (N = 108 subjects) 1 ring for 3 weeks



B : (N = 107 subjects) 2 rings for 6 weeks



C : (N = 105 subjects) 4 rings for 12 weeks



D : (N = 109 subjects) 17 rings for 51 weeks



With extended regimens:

- Total bleeding days shorter
- Total spotting days longer (for regimen D)
- Irregular bleeding comparable with extended COC-use
- Efficacy within expected range

Conclusion

- Extended NuvaRing use is acceptable

Satisfied with bleeding schedule

82.7% in group A

88.7% in group B

69.6% in group C

53.5% in group D

**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 psichosociale : la mestruazione su
richiesta**

To have one's period...
if I want...
when I
want.

1970's

2010's

