

Contraccettivo orale a regime prolungato e benefici terapeutici dalla riduzione della frequenza mestruale

FERRARA 07.10. 2016

OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2016

*Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara*



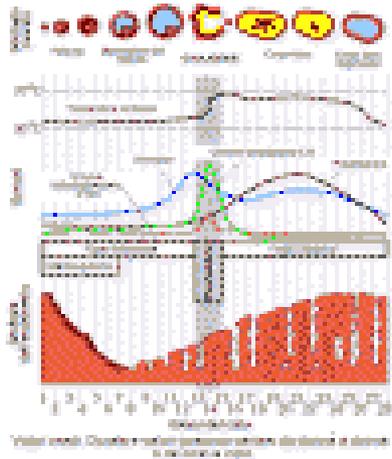
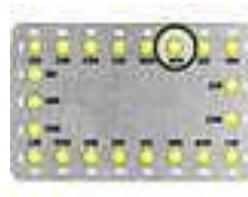
**SALA IMBARCADERO
CASTELLO ESTENSE**

F. Fruzzetti



Regimi di somministrazioni degli estrogeno-progestinici

Regime Convenzionale : 21 gg / 7 gg sospensione



 Pillola

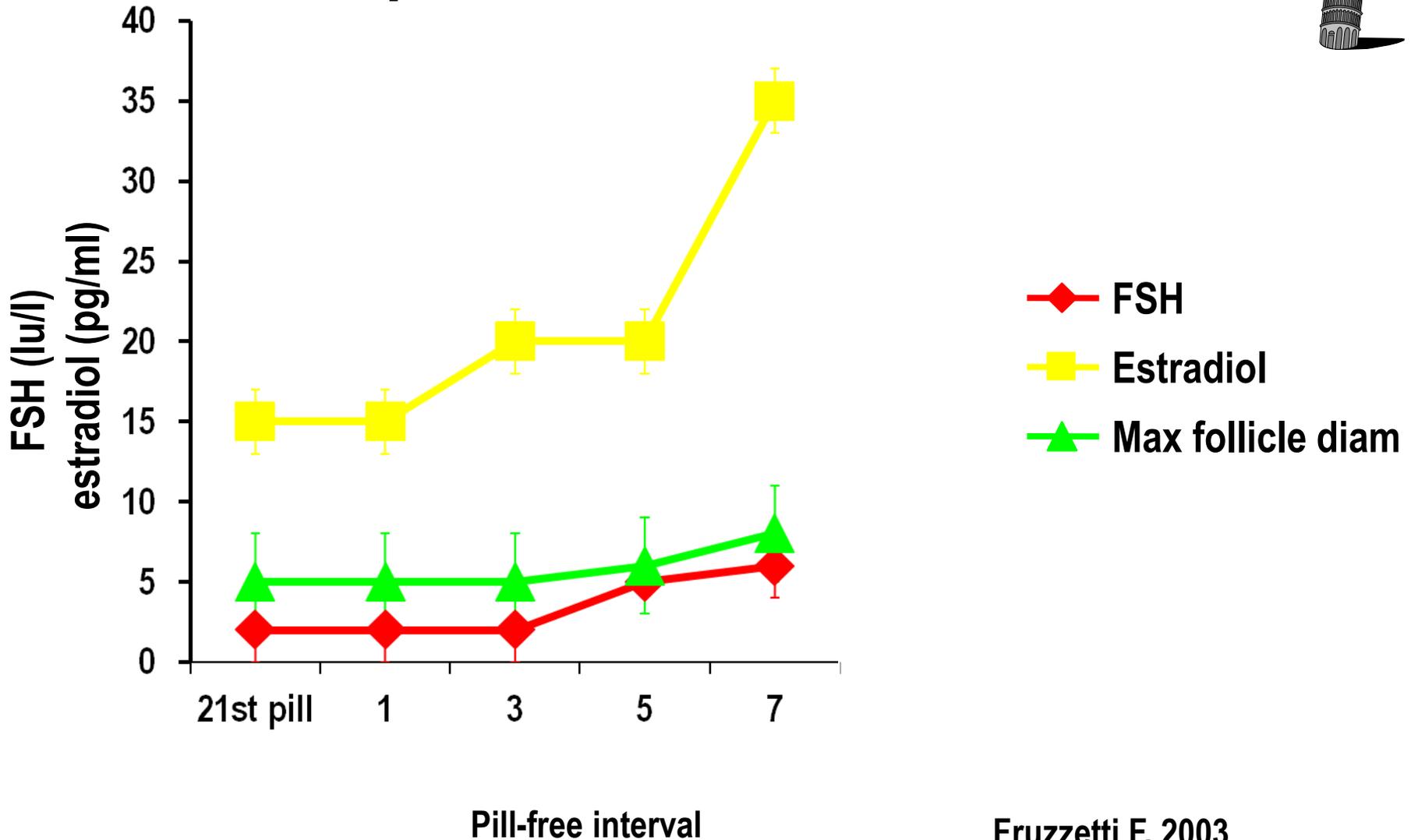
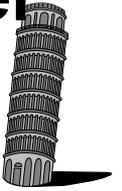
 No assunzione

**Razionale?
Nessuno**

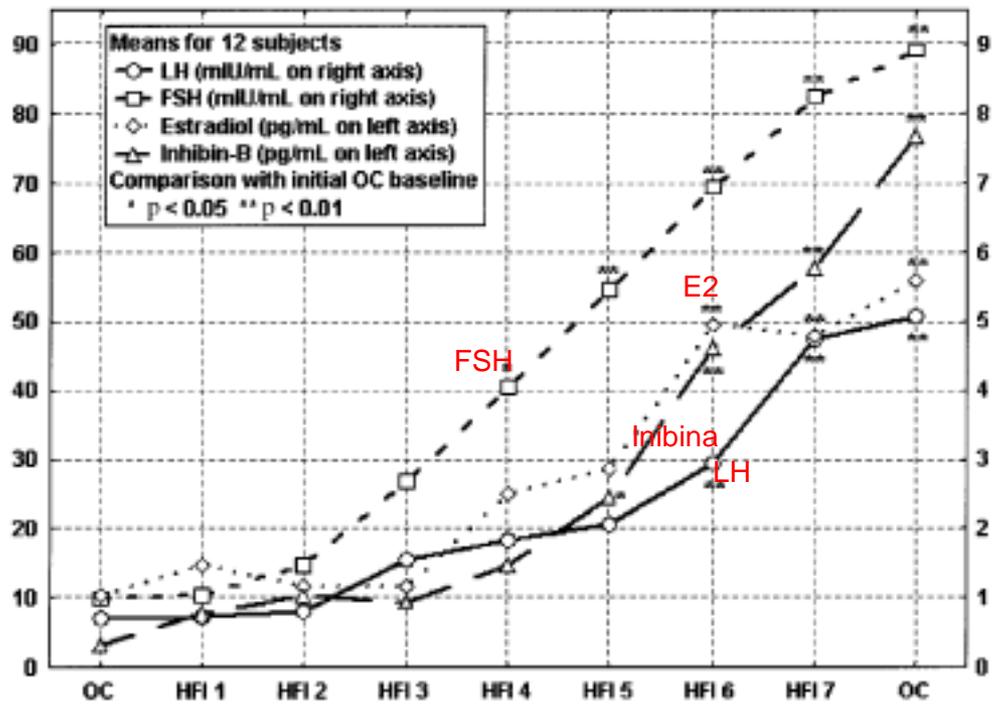
Oral Contraceptives: Why Regular Cycles?

- John Rock, who developed The Pill with Gregory Pincus, chose the 4-week cycle (3 weeks with hormones, 1 week without) on a theoretical and tactical basis¹
- A monthly bleed was considered necessary to make this innovative method of fertility regulation more acceptable
- **There is no medical reason for regular withdrawal bleeding when taking a COC**
- **Menstruation during contraception is an artificial event**

Hormonal pattern and ovarian follicle diameter in the pill-free interval in OC- users



Regime standard: livelli ormonali nel tablet-free period



4[^] giorno = progressivo incremento FSH

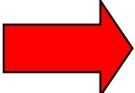
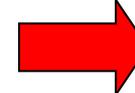
5[^] giorno = progressivo incremento Inibina B

6[^] giorno = progressivo incremento LH e Estradiolo

Fase di sospensione: considerazioni

- La soppressione ovarica non è marcata come ritenuto
- Sono presenti fluttuazioni ormonali

Conseguenze:

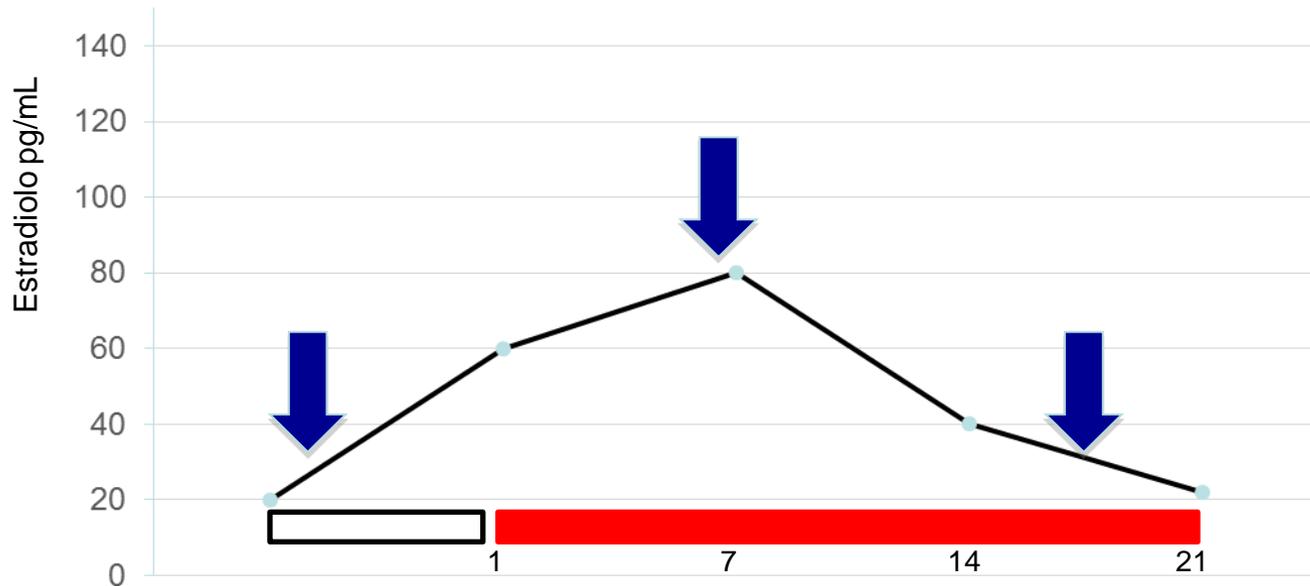
-  **Maturazione di un follicolo in caso di dimenticanza di una pillola**
-  **Cisti funzionali**
-  **Comparsa di sintomi da caduta degli ormoni o altri premenstruali**

Hormone Withdrawal Symptoms in Oral Contraceptive Users

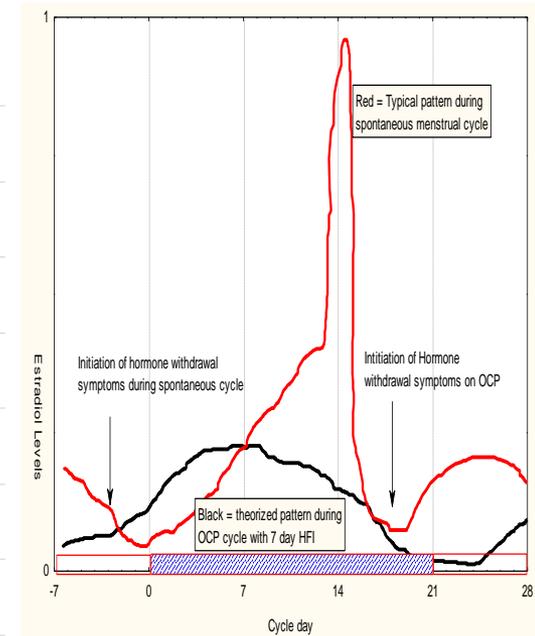
	21 active	7 hormone free	p value
Pelvic pain	21%	70%	<.001
Headaches	53%	70%	<.001
Breast tenderness	19%	58%	<.001
Bloating/swelling	16%	38%	<.001
Use of pain meds	43%	69%	<.001

Il regime 21/7 favorisce una ciclicità ovarica, anche durante contraccezione ormonale

Livelli plasmatici di estradiolo durante contraccettazione con regime standard 21/7



Modificata da Sullivan H, 1999

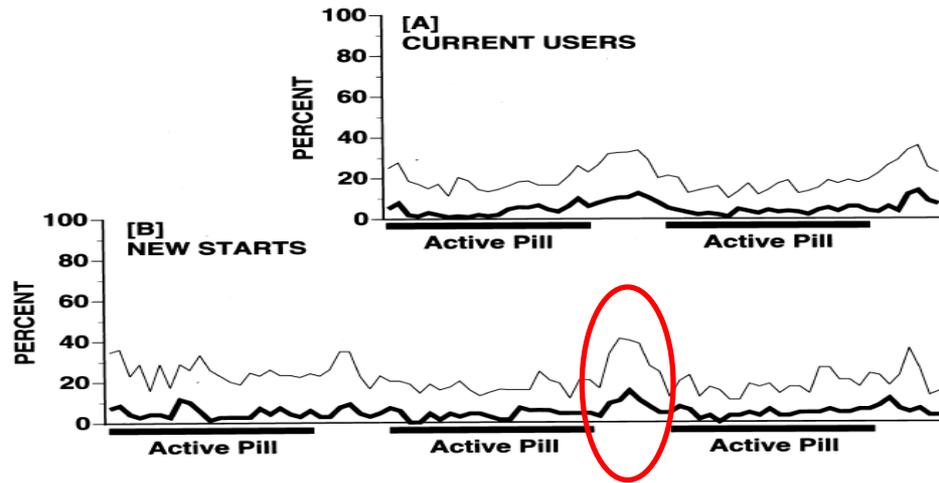


Progressivo incremento durante i 7 gg di non assunzione

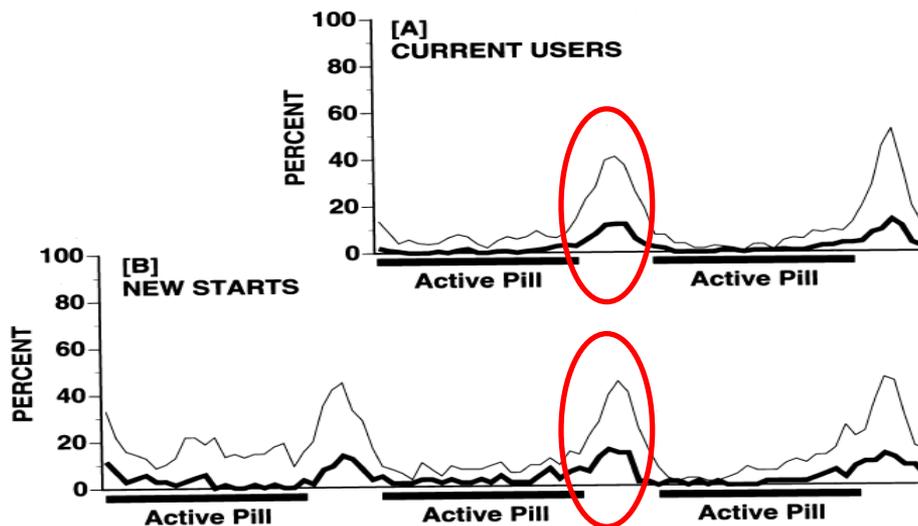
Durante assunzione, la produzione endogena di E2 continua ad aumentare, poi lentamente decresce nelle due settimane successive con un nadir nell'ultima settimana di pillole attive.

Comparsa di effetti collaterali che iniziano nella ultima settimana di assunzione e continuano nei 7 gg di non assunzione di EP

Andamento effetti collaterali durante EP 21/7

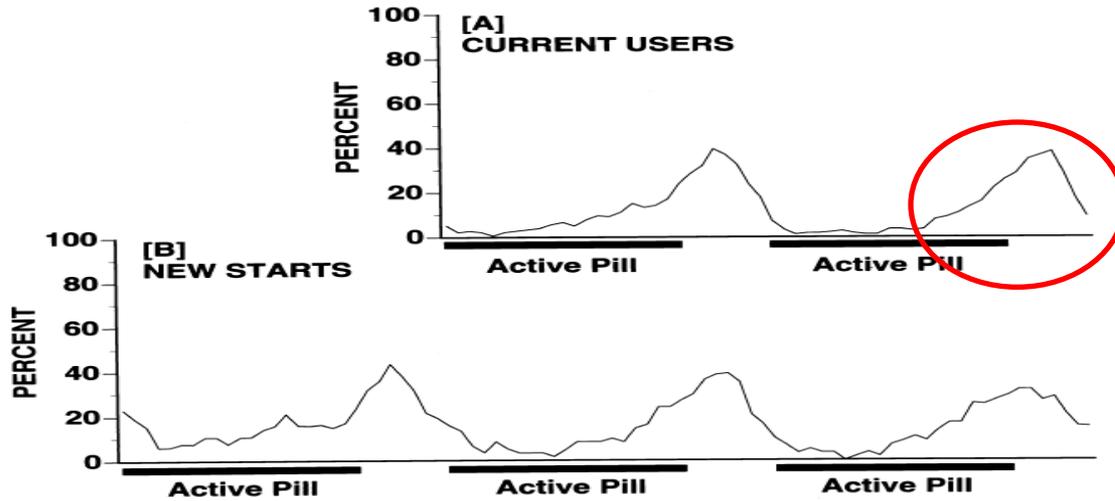


Cefalea

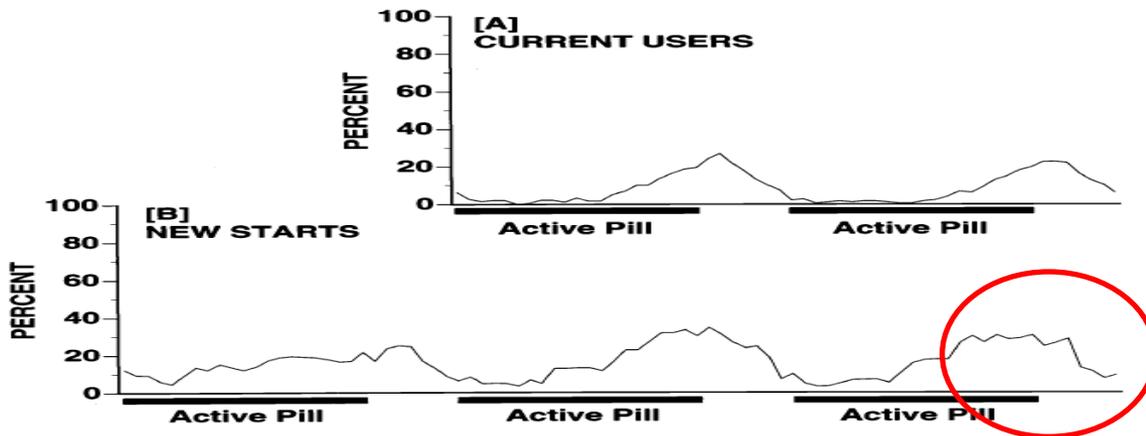


Dolori pelvici

Andamento effetti collaterali durante EP 21/7



Bloating



Tensione mammaria

Regime standard

Due criticità fondamentali



Comparsa di sintomi da caduta ormonale nella settimana di non assunzione

Inizio comparsa di alcuni sintomi ultima settimana prima della settimana di sospensione

Modalità per ridurre l'attività ovarica durante EP in regime 21/7



Contraception 74 (2006) 100–103

Original research article

Greater inhibition of the pituitary–ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval

Sherilyn A. Willis, Thomas J. Kuehl, A. Michael Spiekerman, Patricia J. Sulak*

Contraception

Riduzione del periodo di sospensione

Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 µg ethinyl estradiol and 150 µg desogestrel: Effects of low estrogen doses during the hormone-free interval

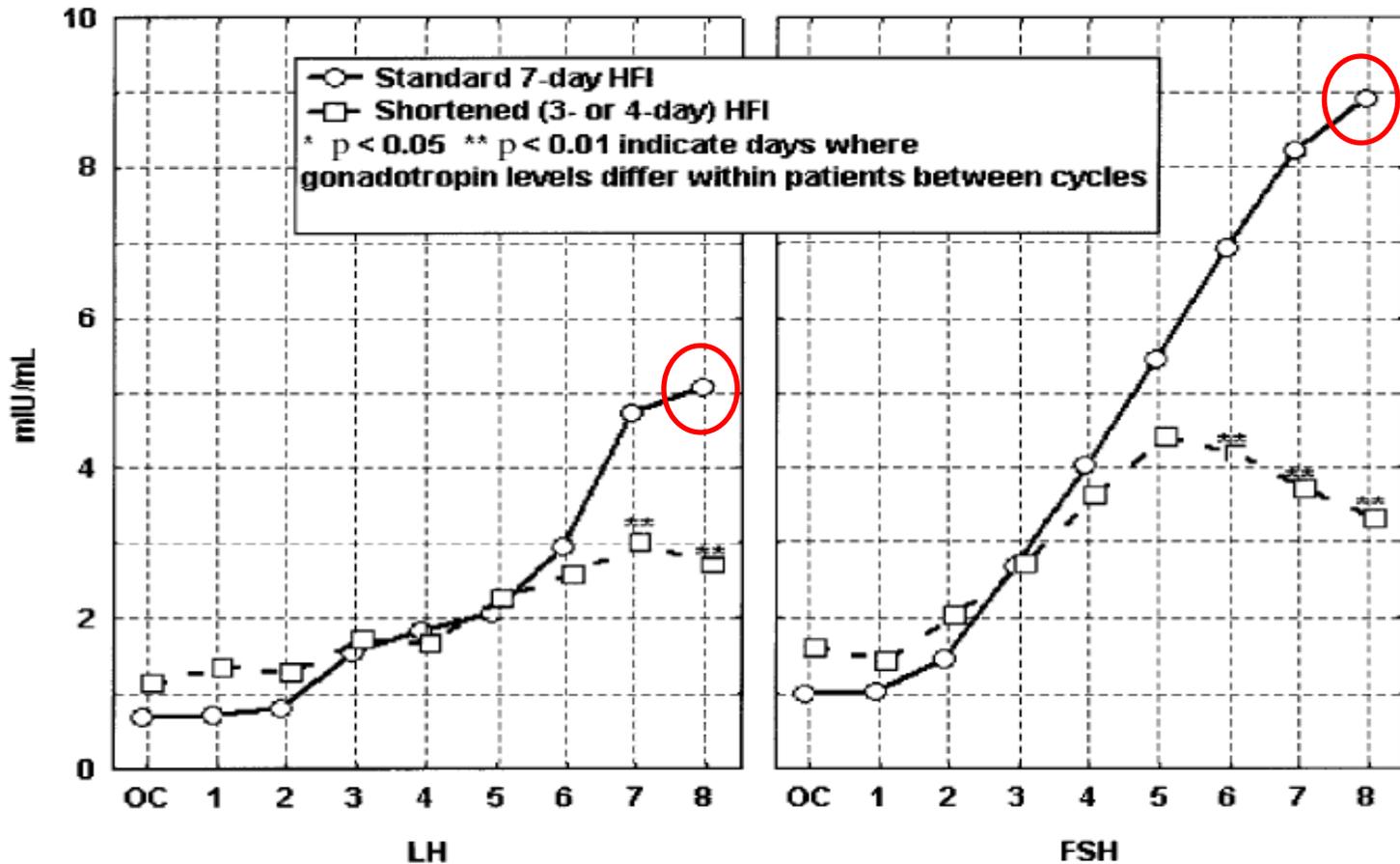
S. R. Killick, MD, FRCOG, C. Fitzgerald, MD, MRCOG, and Ann Davis, MD

(Am J Obstet Gynecol 1998;179:S18-24.)

Supplementazione con etinilestradiolo nel periodo di sospensione

Livelli ormonali regime 24/4

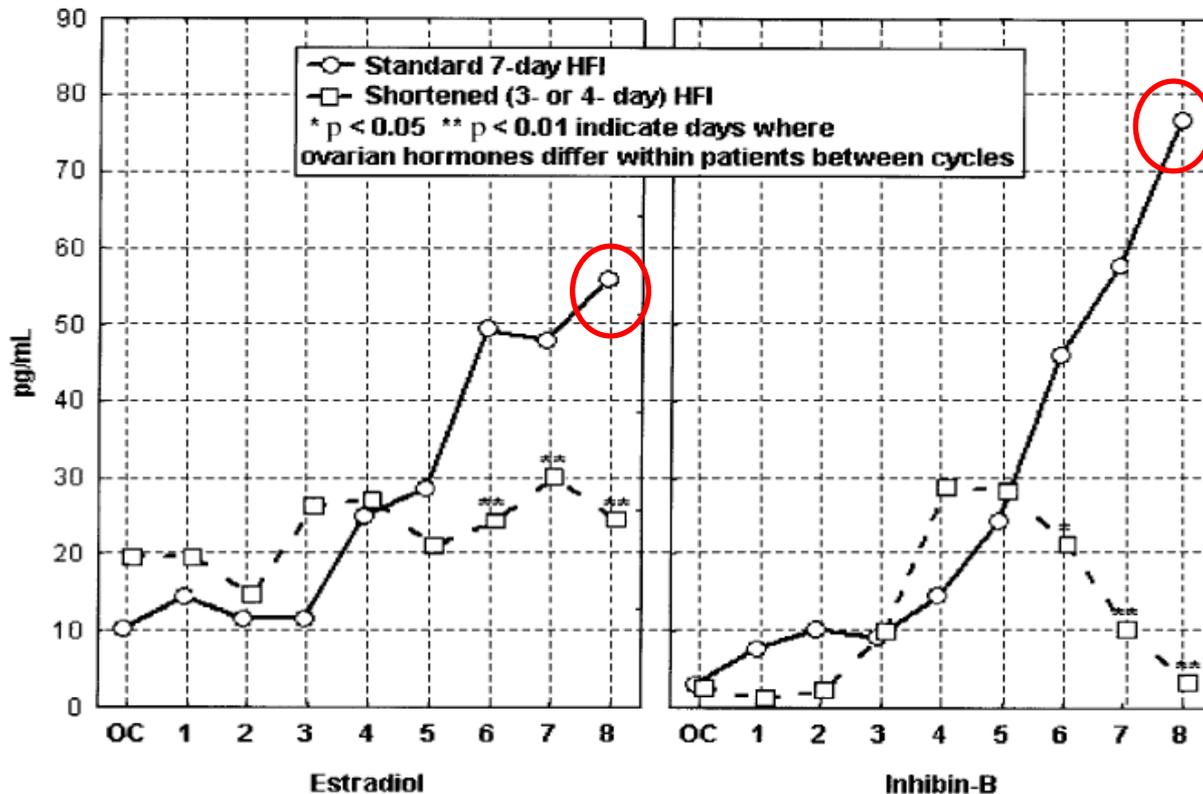
LH



FSH

Livelli ormonali regime 24/4

Estradiolo



Inibina

Modalità per ridurre l'attività ovarica durante EP in regime 21/7



Contraception 74 (2006) 100–103

Original research article

Greater inhibition of the pituitary–ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval

Sherilyn A. Willis, Thomas J. Kuehl, A. Michael Spiekerman, Patricia J. Sulak*

Contraception

Riduzione del periodo di sospensione

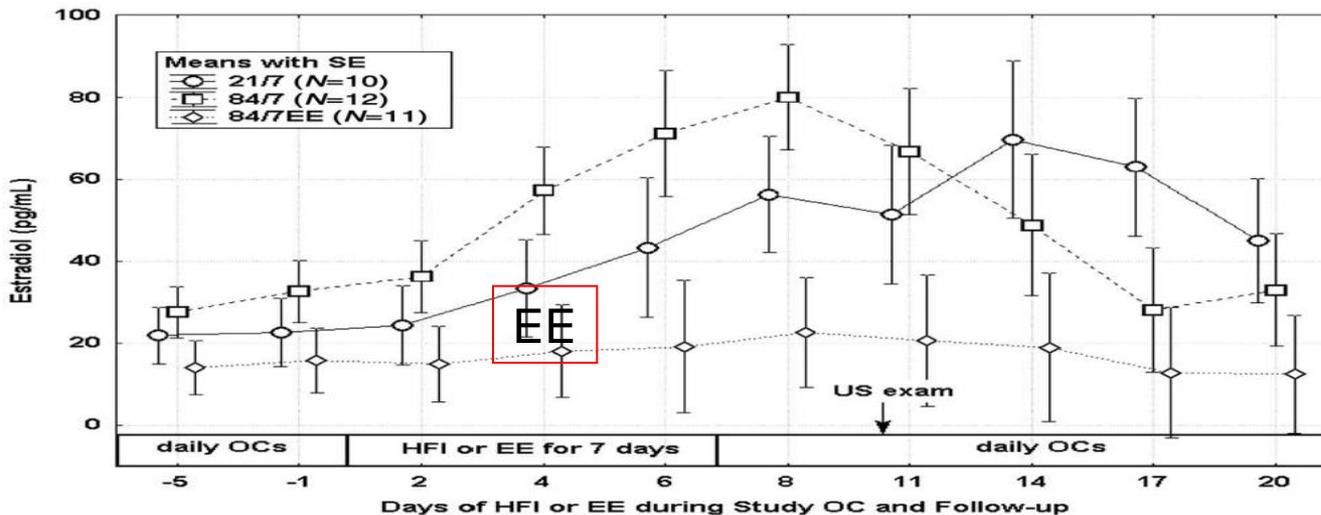
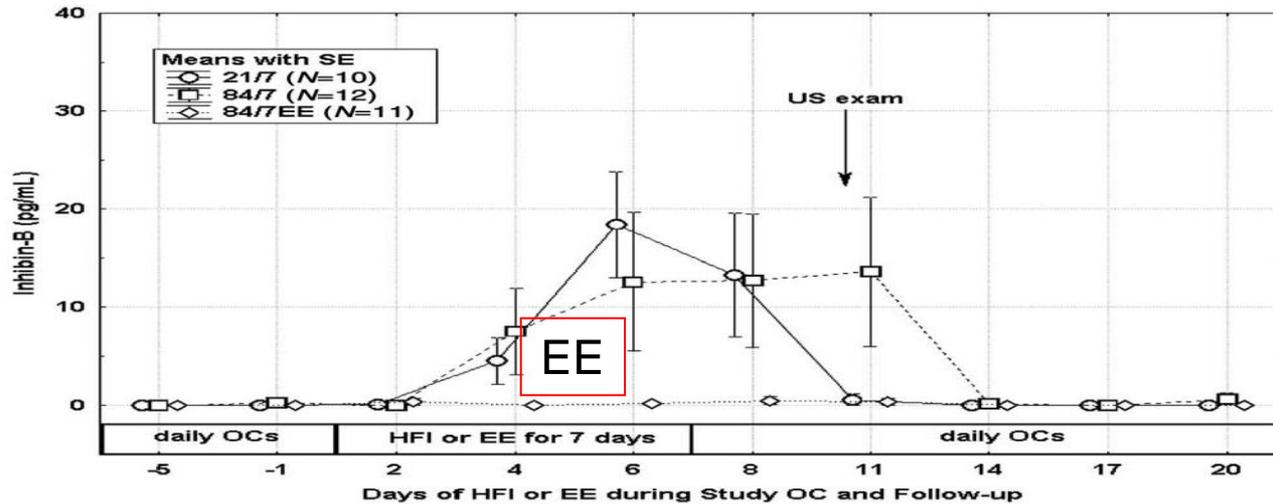
Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 µg ethinyl estradiol and 150 µg desogestrel: Effects of low estrogen doses during the hormone-free interval

S. R. Killick, MD, FRCOG, C. Fitzgerald, MD, MRCOG, and Ann Davis, MD

(Am J Obstet Gynecol 1998;179:S18-24.)

Supplementazione con etinilestradiolo nel periodo di sospensione

Effetti della somministrazione di EE nella fase di sospensione di un regime standard



Regimi di somministrazioni degli estro-progestinici

Regime Convenzionale : 21 gg/7 no



Regime Prolungato: 24 gg/4 gg no



Regime Prolungato: 26 gg/ 2 gg no



Regime continuativo



 Pill-taking interval  Pill-free interval

Estensione delle pillole attive/Riduzione del Pill-Free Interval

Introduzione regimi estesi

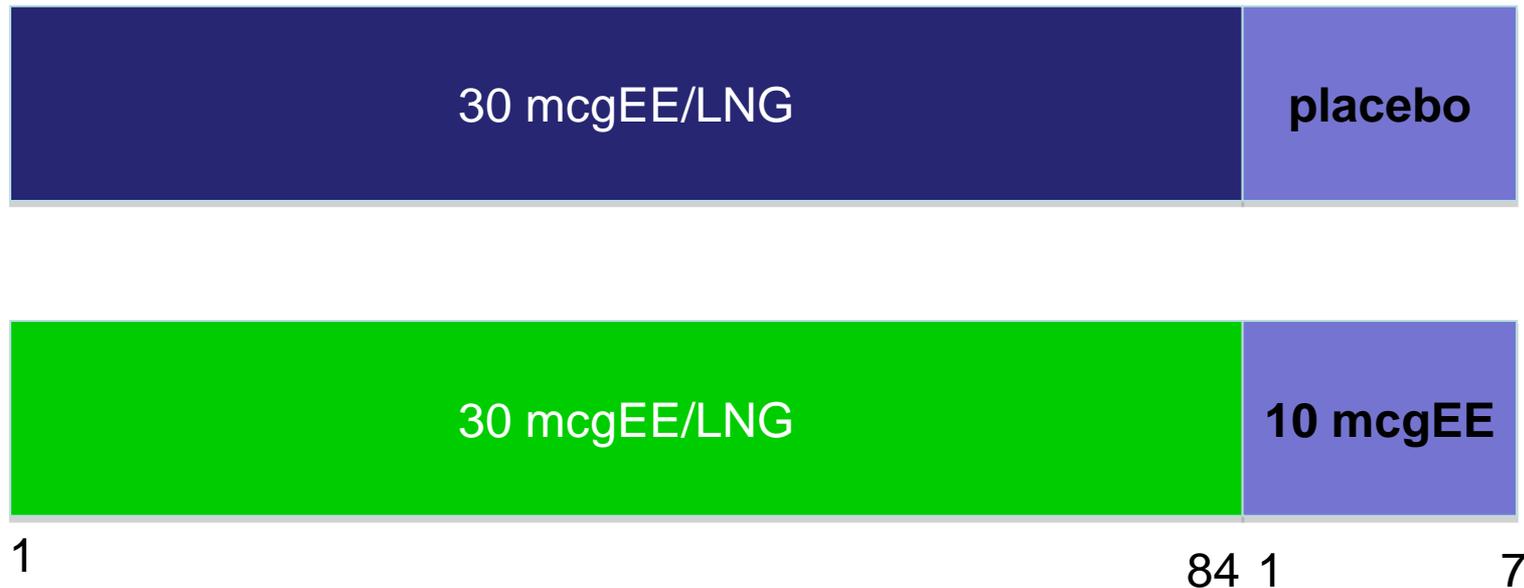
Aspetti endocrini

Riduzione crescita follicolare
Minori fluttuazioni dell' estradiolo
Miglior soppressione attività ovarica

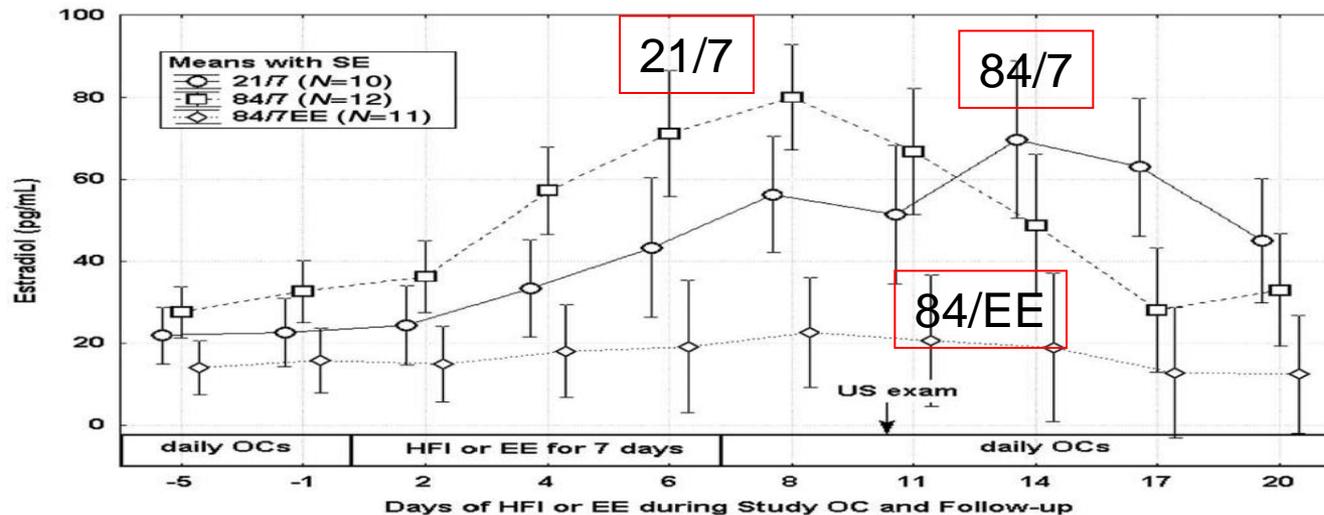
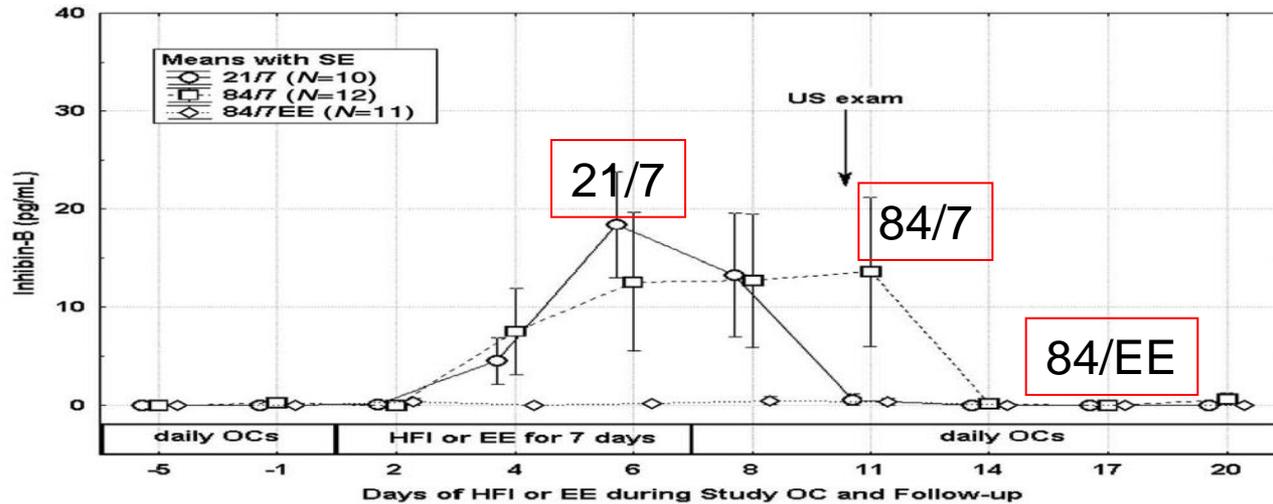
Benefici

Miglior protezione contraccettiva in caso di dimenticanze
Miglior controllo della sintomatologia premestruale

Sviluppo di un regime esteso 91 giorni



Fluttuazioni ormonali durante regime continuo



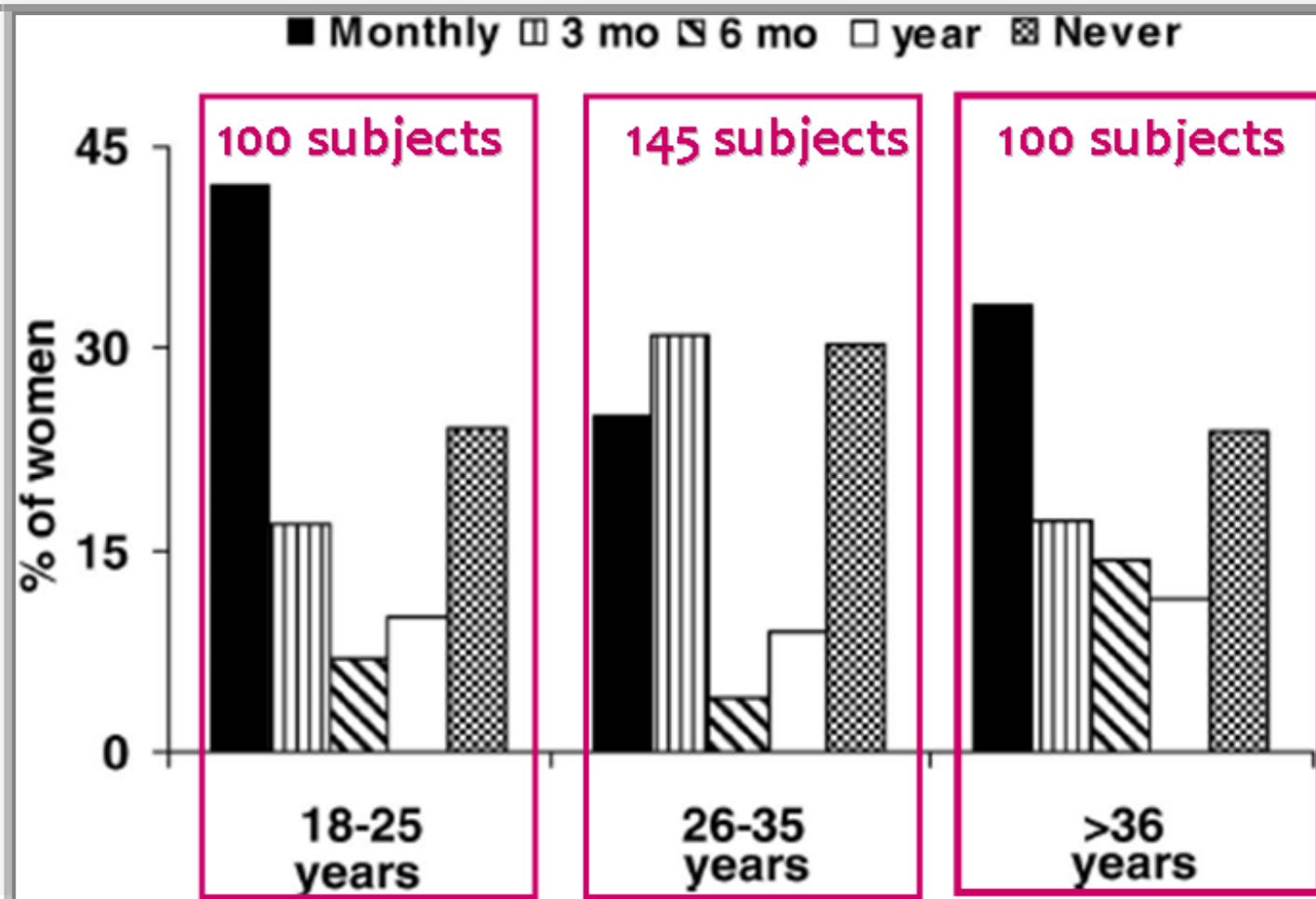
Considerations for using a continuous regimen

- Contraception does not rely on withdrawal
- The withdrawal bleeding:
 - is artificial
 - is unnecessary
 - has no health benefits
 - is often associated with other symptoms

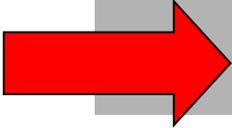
Attitudes of Italian women concerning suppression of menstruation with oral contraceptives

F. Fruzzetti*, A. Maria Paoletti†, M. Lombardo‡, A. Carmignani* and A. Riccardo Genazzani*

*Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Pisa, Pisa; †Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Cagliari, Cagliari; and ‡Gynaecological Practice, Trento, Italy



Continuous or Extended Cycle vs Cyclic Use of Combined Oral Contraceptives for Contraception



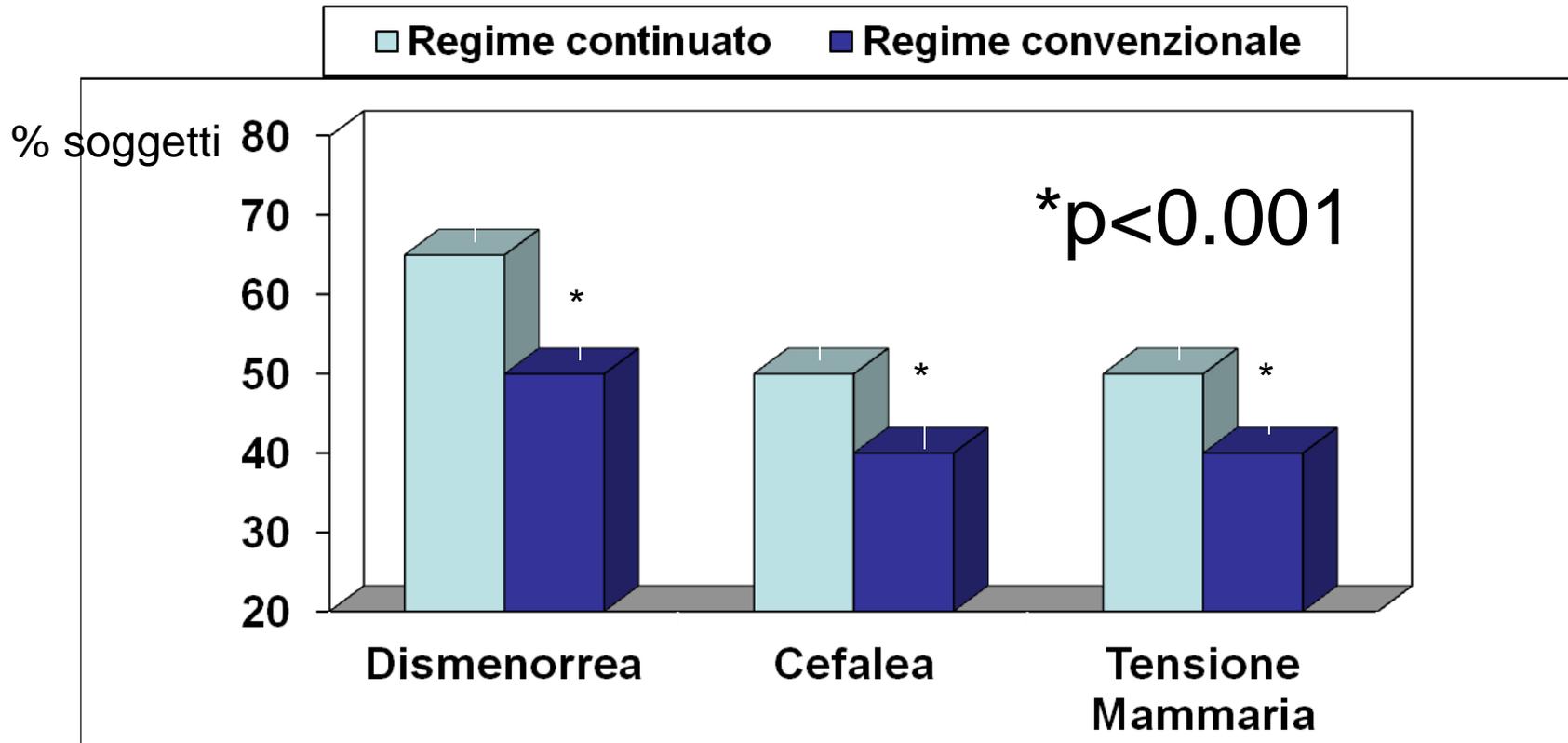
Less premenstrual symptoms



- Cachrimanidou 1993: ↓ headaches ($p < 0.05$) in continuous OC group
- Miller 2001: ↓ genital irritation ($p = 0.02$), headaches ($P < 0.05$), tiredness ($p = 0.05$) in continuous regimen
- Kwiecen 2003: ↓ bloating and menstrual pain in continuous regimen

Regime continuativo vs convenzionale (21gg): miglioramento dei sintomi premenstruali

30EE/DSP



Continuous vs cyclic use of combined OCs :

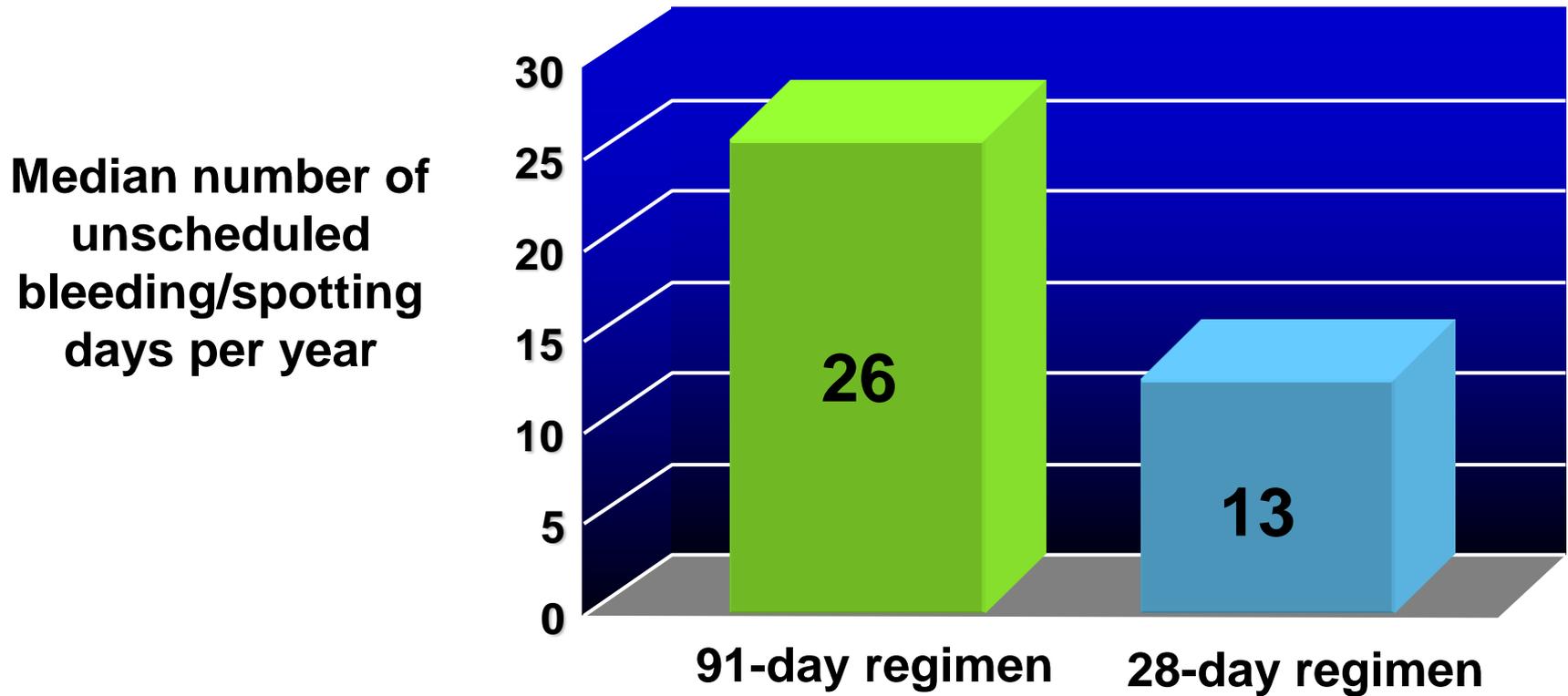


Less total bleeding/spotting days

(Fewer bleeding days, more unscheduled spotting days in some studies*)

- Cachrimanidou 1993*: Fewer bleeding days in continuous group, more spotting days in continuous regimen. Spotting decreased over the year
- Coutinho 1995: 10.7 less bleeding days in continuous group in the first trimester. No difference from second to fourth trimester
- Miller 2001: Less bleeding days than cyclic regimen, no difference in spotting days
- Kwiecen 2003: Fewer bleeding days than cyclic regimen, no difference in spotting days
- Anderson 2003*: Fewer scheduled bleeding days in continuous, more unscheduled bleeding days in continuous regimen
- Miller 2003*: Fewer bleeding days, more spotting days during the first trimesters than cyclic regimen

Extended-Cycle OC Trial: More Unscheduled Bleeding/Spotting Days



Adapted from Anderson FD, et al. *Contraception*. 2003;68:89-96.



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA.

Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception.

Cochrane Database Syst Rev. 2005(3):CD004695

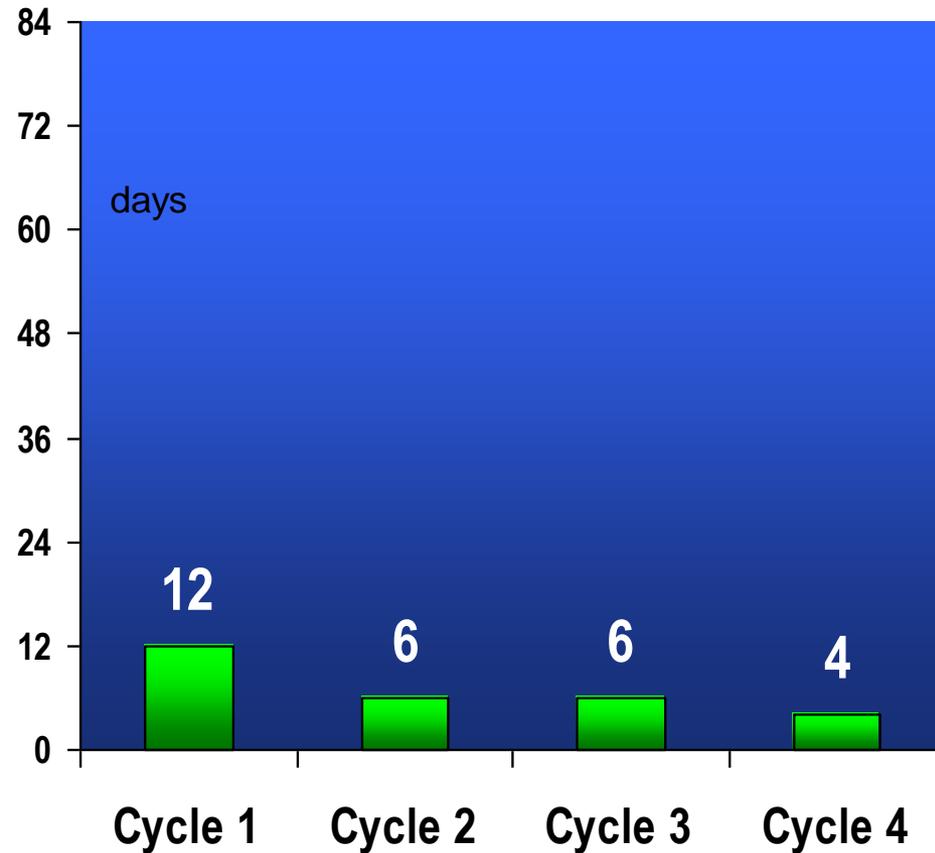
Risultati a un anno:

**Emorragia da privazione : 11 giorni regime esteso
32 giorni regime ciclico 21/7**

**Sanguinamenti irregolari : 38 giorni nel regime esteso
18 giorni nel regime ciclico 21/7
Valori confrontabili dopo un anno**

Regime esteso : ↓ gg di emorragia da privazione, ↑ spotting

Extended-Cycle OC Trial: Decrease in Median Number of BTB / Spotting Days per Cycle



- Fewer days of unscheduled BTB with each successive cycle
- By the end of the study, the median incidence in the extended regimen is comparable to that of conventional regimen

Anderson FD, et al. *Contraception*. 2003;68:89-96.

Si può gestire il bleeding in corso di regime esteso interrompendo la pillola per 2-3 gg



Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen

Contraception

Patricia J. Sulak, MD,* Thomas J. Kuehl, PhD, Andrea Coffee, PharmD, Sherilyn Willis, MD

L'istituzione dei 3 gg HFI è significativamente più efficace nella gestione dei sanguinamenti da sospensione/spotting vs l'assunzione di pillole in regime esteso continuo.

Uso continuativo indicato in:

Diatesi emorragiche

Condizioni a insorgenza catameniale:

- Cefalea
- Anemia
- Dismenorrea
- Dolore pelvico cronico/Endometriosi
- Porfiria
- Asma
- Epilessia

Condizioni non completamente controllate da trattamento EP con regime standard

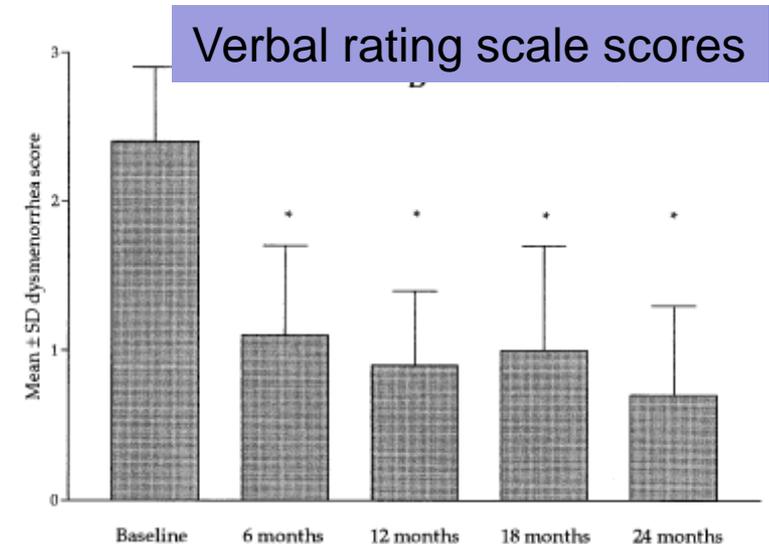
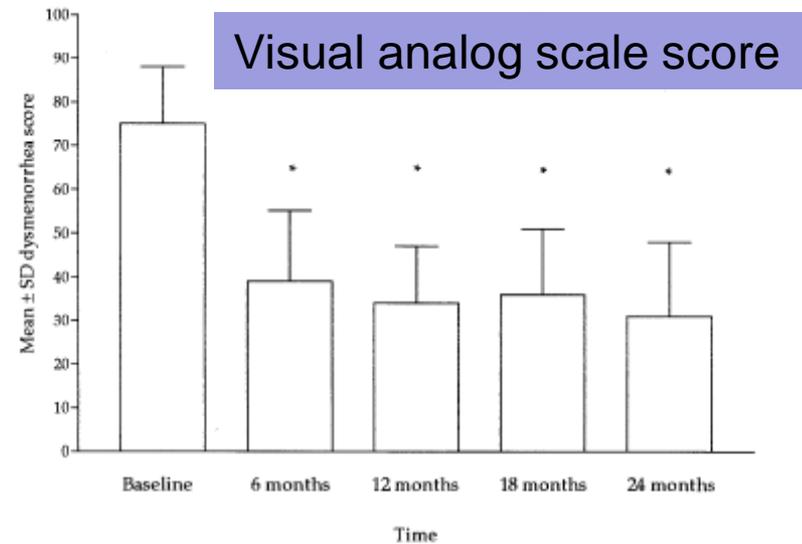
Necessità non mediche

In alternativa all' uso dei GnRH analoghi

Oral contraceptives and Endometriosis

Variations of intensity of dysmenorrhea after switch from cyclic to continuous oral contraceptive use. (A), Visual analog scale scores. (B), Verbal rating scale scores. Values are mean \pm SD. * $P < .001$ compared with corresponding baseline value, paired t test.

Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen



Advanced strategies of short-term prophylaxis in menstrual migraine

G.Allais et al, Neurol Sci 26:S125-S129, 2005

EW Loder et al, Headaches 45:224-231, 2005

- The attacks appear in the perimenstrual period (drop in estrogens). Analgesics are not able to totally control pain
- Hormonal manipulation:
 - Stabilising estrogen levels during the luteal phase

 **Suppression of menstrual cycle**

- Tamoxifene ?

Patologie che traggono vantaggio da amenorrea e dalla minore frequenza delle mestruazioni

Contracezione EP in regime continuativo

- Menorragia
 - Associata a leiomioma/adenomosis
 - Associata a diatesi emorragica congenita
 - Von Willebrand's disease
 - Emofilia
 - Fattore XI deficit
 - Associata a disordini del bleeding acquisisti
 - Trattamento cronico anticoagulante
 - Trombocitopenia

Regime continuativo e menorragia

- In caso di persistenza dei sanguinamenti con altri approcci
- Deficit della coagulazione o trattamenti anticoagulanti aquando si voglia evitare totalmente la mestruazione
- Adolescenti: al posto di IUS levonorgestrel

Case Report

Managing Menorrhagia in a Familial Case of Factor V Deficiency



M. Stalnaker MD^{*}, P. Esquivel MD

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, FL

A B S T R A C T

Background: Factor V deficiency is a rare coagulation disorder. Excessive uterine bleeding is common in affected women. We describe a case of 2 siblings with Factor V deficiency and menorrhagia who achieved control of bleeding with differing treatments.

Cases: Patient 1 is a 16-year-old female with Factor V deficiency and menorrhagia which was previously controlled with oral contraceptives (OC). She developed heavy bleeding treated with fresh frozen plasma, anti-inhibitor coagulant complex (AICC), and OC taper. A levonorgestrel IUD was placed with good control of her menorrhagia. Patient 2 is the 12-year-old sister of Patient 1. She was treated with AICC, aminocaproic acid, and her menorrhagia was ultimately controlled with continuous OCs.

Summary and Conclusion: Factor V deficiency is a rare cause of menorrhagia. Various treatment modalities are available. In these adolescent sisters desiring future fertility, menorrhagia was managed with OCs and an IUD.

Key Words: Factor V, Menorrhagia, Intrauterine devices, Oral contraceptives

Afibrinogenemia congenita: trattamento con OC in regime continuo

Nonostante l'uso di regimi standard riduca il sanguinamento e il rischio di emoperitoneo,

L'uso di un regime continuativo è da preferirsi non esponendo le ragazze a nessun rischio di emiperitoneo

Regimi estesi

Sicurezza

Steady-state pharmacokinetics of an extended regimens oral contraceptive with continuous estrogen

Somministrazione di **30 mcg EE/Levonorgestrel 150 mcg**

Conclusioni: L'assunzione di **OC in regime esteso** ha **lo stesso profilo farmacocinetico del regime convenzionale a 28 gg** e non comporta un accumulo di questi ormoni.

A look at the long term safety of an extended-regimen OC

Somministrazione di CO in regime esteso con **30 mcg EE/ 150 mcg LNG** per 84 gg + **10 mcg EE** per 7 gg per valutare dopo 3 anni:

- Eventi avversi
- Percentuale di sospensione del trattamento
- Pattern sanguinamento

Risultati: no eventi trombotici

9,7% delle donne sospendono trattamento per eventi avversi
miglioramento del pattern di sanguinamento durante il trattamento

Conclusioni: L'assunzione di **OC in regime esteso (84/7)** per un periodo superiore a 3 anni ha un **profilo di eventi avversi simile a quello visto dopo un anno di trattamento.**

Non si riscontrano inoltre eventi avversi inattesi.

Relative Risk of VTE with 30EE-COCs and non-oral CCs vs non-use

Levonorgestrel	3
Desogestrel	6,6
Gestodene	6,2
Norgestimate	3.5
Drospirenone	6,4
Cyproterone acetate	6,4
Vaginal Ring	6,5
Patch	7,9

NO USE =RR 1

POP DSG= 0.6

IUS LNG= 0.7

Regime Continuativo/No bleeding

- Una possibilità
- Permette alle donne di ridurre il numero dei flussi mestruali e dei disturbi a questi associati

Regime esteso continuo

- Counselling (irregolarità del ciclo)
- Rassicurare la donna che assenza di mestruazione non significa gravidanza
- La prescrizione non può prescindere dal significato che la donna dà all'evento "mestruazione"

The difficulty is not so much
in developing new ideas, as
in escaping from the old
ones

John Maynard Keynes

