

## RAZIONALE SCIENTIFICO E OBIETTIVI

*In un panorama di opzioni contraccettive sempre più ampio, non sempre la scelta avviene in modo realmente consapevole, sulla base di informazioni corrette, nel rispetto della natura della donna, delle sue caratteristiche anamnestico-cliniche e della sua vita di coppia in quel momento.*

*I medici di Medicina Generale sono sempre più chiamati a seguire le proprie pazienti nel loro percorso di maturazione di consapevolezza.*

*La comprensione di alcuni concetti di base, come la sicurezza contraccettiva, i rischi e i benefici dei diversi metodi contraccettivi o la modalità di assunzione, sono dati troppo spesso per scontati.*

*Inoltre, spesso si rende necessario correggere informazioni distorte che la donna ha acquisito nel web e che contribuiscono a maturare convinzioni negative o sbagliate sulla contraccezione.*

*Non è facile per il medico o per il professionista sanitario orientarsi oggi nella comprensione delle esigenze di ogni donna, anche in considerazione del fatto che la nostra società ha assunto aspetti multietnici che non possono più essere ignorati.*

*Con una circolare passata quasi sotto silenzio di luglio u.s. L'Aifa ha portato alcune pillole anticoncezionali dalla fascia A di prescrivibilità a quella C. A tale determina Aifa si dicono contrarie le principali Società Scientifiche di Ginecologia (AGUI, AOGOI, SIGO).*

L'obiettivo di questa relazione è quello di fornire una guida ai colleghi per comunicare le informazioni in materia di contraccezione, per la scelta del contraccettivo migliore per ogni donna, considerata nella sua unicità di individuo, nel suo specifico contesto sociale, familiare e di coppia, dal momento che il contraccettivo perfetto non esiste. In questa sede, pur nella necessaria concisione, lo faremo passando in rassegna e sintetizzando quelle linee guida che, a nostro parere, rivestono un ruolo predominante sul panorama internazionale per l'autorevolezza delle istituzioni che le hanno redatte.

La trattazione sarà limitata ai soli contraccettivi orali e alle sole condizioni più rilevanti.

Per la stesura di questo documento abbiamo consultato le seguenti linee guida :

- World Health Organization -Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth Edition 2015.
- World Health Organization-Medical eligibility Criteria for contraceptive use. Fourth Edition 2009.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC) Update. London: FRSH; 2009.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists: Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception (Green-top Guideline N°40, July 2010)
- American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 73, June 2006

Abbiamo tenuto conto inoltre delle principali direttive fornite dalla SIGO ( Società italiana dei Ginecologi e Ostetrici) L'AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani) l'AGUI,(Associazione Ginecologi Universitari Italiani) la SIdR (Società Italiana della Riproduzione), SIC (Società Italiana della Contraccezione), nonché delle principali banche dati della EBSCO( Medline e Cochrane Library).

## COUNSELING

La scelta del giusto metodo contraccettivo non può prescindere dalla valutazione dello stato generale di salute della paziente, da un'opportuna valutazione ginecologica, e dalla valutazione dei rischi in base alle classi di rischio OMS( 1)(2)(3)(4)(5):

### **-Classe 1 (nessuna limitazione alla prescrizione)**

Postpartum > = 21 giorno ➤ Postaborto, con aborto effettuato nel primo o nel secondo trimestre ➤ Storia di diabete gestazionale ➤ Vene varicose ➤ Emicranie lievi ➤ Cicli irregolari ➤ Storia pregressa o attuale di PID ➤ Storia pregressa o attuale di MST ➤ Vaginiti

senza cerviciti purulente ➤Rischio aumentato di MST ➤Pazienti HIV-positivi o con elevato rischio per l'infezione da HIV ➤Malattie benigne mammarie ➤Storia familiare di cancro mammario, endometriale o ovarico ➤Ectropion cervicale ➤Portatrice di epatite virale ➤Fibromi uterini ➤Dopo una gravidanza ectopica ➤Obesità ➤Patologie tiroidee

### **-Classe 2 (vantaggi superiori ai rischi)**

Emicranie severe dopo l'inizio dell'assunzione della pillola ➤Diabete mellito ➤Interventi chirurgici senza immobilizzazione prolungata ➤Anemia falciforme o emoglobinopatia C ➤Pressione sanguigna tra i 140/100 - 159/109 mmHg ➤Nodulo mammario di natura da determinare ➤Cancro cervicale ➤Età > 50 anni ➤Cattiva compliance verso i farmaci (anche il fattore psicologico) ➤Storia familiare di disordini lipidici ➤Storia familiare di infarto miocardico prematuro

### **-Classe 3 (prescrivere con attenzione)**

➤Postpartum < 21 giorno ➤Lattazione (6 settimane - 6 mesi) ➤Perdite ematiche vaginali o uterine non meglio diagnosticate ➤Età >35 anni e meno di 20 sigarette al giorno ➤Storia di cancro mammario senza recidive negli ultimi 5 anni ➤Utilizzo abituale di farmaci con interazioni nei confronti della pillola ➤Calcolosi della colecisti

### **-Classe 4( controindicazioni assolute)**

➤Tromboembolie venose, trombofilie ereditarie ➤Patologie coronariche o cerebrovascolari ➤Malattie cardiache ➤Diabete con complicazioni ➤Cancro alla mammella ➤Gravidanza ➤Lattazione (< 6 settimane dal postpartum) ➤Patologie epatiche ➤Emicranie con sintomi neurologici focali ➤Interventi chirurgici con immobilizzazione prolungata ➤Età >35 anni e 20 sigarette o più al giorno ➤Ipertensione (pressione sanguigna > di 160/100 di mmHg o malattia vascolare concomitante)

## **SCELTA DEL CONTRACCETTIVO – 1. VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO**

È necessario informare le donne che richiedono un trattamento contraccettivo sui seguenti argomenti:

- la trombosi venosa in età fertile è un evento raro;
- la contraccezione orale aumenta il rischio di circa 2 volte, ma il rischio assoluto rimane molto basso;
- il rischio non è uguale in tutte le donne;
- il rischio è più elevato durante il primo anno d'uso;
- il rischio non è uguale per tutti i contraccettivi ;
- interventi chirurgici, trauma e immobilità prolungata aumentano il rischio e richiedono che la donna segnali al medico che sta assumendo CO;
- gli stili di vita salutari riducono il rischio trombotico;
- i test per individuare la predisposizione al rischio non sono raccomandati.

Nonostante le trombofilie ereditarie vengano considerate una controindicazione assoluta alla prescrizione, (classe 4) al momento della prescrizione del contraccettivo queste non vengono raccomandate come screening generalizzato per la rarità delle condizioni e l'elevato costo. In accordo con le linee guida internazionali, anche il Ministero della Salute italiano raccomanda di non eseguire i test genetici per la ricerca di diatesi trombofiliche al fine di prescrivere una contraccezione estro-progestinica(6). Ma qualora siano note dall'anamnesi possono essere utilizzati solo contraccettivi contenenti unicamente progestinici.

Uno studio multicentrico della WHO ha evidenziato lieve aumento del rischio per infarto del miocardio se la terapia di CO si associa ad uno dei seguenti fattori:

- Fumo (superiore a 20 sigarette al giorno)
- Ipertensione arteriosa
- Malattia reumatica
- Dislipidemie
- Pazienti con storie familiari di ictus ischemico o infarto del miocardio.
- Il rischio si annulla con la sospensione della pillola.

Uno studio multicentrico della WHO(7)(8) ha identificato come unico fattore di rischio per ictus ischemico in corso di terapia ormonale contraccettiva l'ipertensione arteriosa. Il rischio aumenta se si associano terapie estroprogestiniche con dosaggio estrogenico superiore ai 50 µg, nelle fumatrici (più di 10 sigarette al giorno) ed un'età superiore ai 35 anni.

Tutte le linee guida sono concordi nell'affermare che prima della prescrizione di un contraccettivo è fondamentale la misurazione della pressione arteriosa(1)(2)(3)(4)(5).

La misura del peso può essere un parametro aggiuntivo utile con cui procedere alla scelta del farmaco più appropriato. Bisogna inoltre tener conto dell'abitudine tabagica anche in relazione all'età, e della presenza o assenza di segni di iperandrogenismo.

Il cambiamento di fattori di rischio modificabili (fumo, ipertensione, obesità ) va considerato un obiettivo da perseguire, oltre che in termini di salute generali, anche per ridurre il rischio legato all'assunzione di CO.

### SCelta DELLA PILLOLA

Donne normo peso	Assenza di iperandrogenismo	Non fumatrice	di età fra 18 e 40	CO con basso clima estrogenico (20 mcg di EE) e levonorgestrel (in quanto desogestrel e gestodene aumentano il rischio tromboembolico).
Donne in sovrappeso (più di 70 Kg )	Lievi segni iperandrogenici	Non fumatrice	di età fra 18 e 40	Scegliere pillole con 30 mc g di EE, eventualmente con gestodene o desogestrel per bilanciare l'iperandrogenismo.
Donne di basso peso corporeo (<50 kg)	Assenza di iperandrogenismo	Non fumatrice	di età fra 18 e 40	15 mcg di EE

### Valore dell'SHBG in corso di terapia con CO

L'SHBG (*sex hormone-binding globulin*) è la proteina trasportatrice degli ormoni steroidei. La sua concentrazione ematica, viene aumentata dagli estrogeni e ridotta dal progestinico con caratteristiche androgeniche, ed è direttamente proporzionata al rischio TEV (*tromboembolia venosa*) della terapia CO (9). L'SHBG viene considerato un marker per il rischio di TEV.

## Progestinici e percentuale di aumento dell'SHBG

<b>PROGESTINICO</b>	<b>% AUMENTO SHBG</b>
<b>Levonorgestrel</b>	50%
<b>Desogestrel/Gestodene</b>	200-300%
<b>Ciproterone</b>	300-400%
<b>Norgestimate</b>	150%
<b>Drospirenone</b>	250-300%

Si comprende pertanto come il rischio tromboembolico di un contraccettivo dipenda dalla capacità del progestinico di bilanciare l'effetto trombogeno dell'estrogeno. Le differenze nel rischio di TEV dipendono dal tipo di progestinico utilizzato.

Le pillole più sicure sotto l'aspetto di protezione dal rischio tromboembolico sono attualmente quelle con basso tenore estrogenico che hanno un progestinico come il levonorgestrel, norgestimate o noretisterone(10).

Possiamo affermarlo anche a seguito della raccomandazione espressa dal PRAC (Comitato Europeo di Farmacovigilanza per la stima del rischio) a seguito del riesame degli studi clinici, farmacoepidemiologici, letteratura pubblicata, nonché esperienza post -immissione in commercio.

Per i nuovi COC contenenti clormadinone, dienogest e nomegestrolo, i dati disponibili non sono sufficienti per un confronto del rischio rispetto agli altri COC.

### Casi di trombosi venosa ogni 100.000 donne, in diverse situazioni

<b>Donne sane 15-44 anni</b>	<b>5-10</b>
<b>CO seconda generazione (EE 50+LNG)</b>	<b>20</b>
<b>CO terza generazione (EE 20+DSG/GST)</b>	<b>30-40</b>
<b>Gravidanza</b>	<b>60 (50-300)</b>
<b>CO prima generazione (EE&gt;50)</b>	<b>80</b>

EE: etinilestradiolo ; LNG: levonorgestrel ; DSG: desogestrel ; GST: gestodene

**Fonte: Ministero della Salute, Dear Doctor Letter modificato**

## SCELTA DEL CONTRACCETTIVO-2. VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI EXTRACONTRACCETTIVI

### RIDUZIONE INCIDENZA PATOLOGIE BENIGNE DELLA MAMMELLA

La terapia con CO inibendo la crescita follicolare riduce la proliferazione delle cellule mammarie. Numerosi studi hanno riscontrato che:

- Riduzione del 40% nell'incidenza della malattia fibrosicistica (11)-(12)
- Riduzione del 60% nell'incidenza del fibroadenoma
- Riduzione del 40% nell'incidenza di noduli mammari non biopsizzati

L'effetto protettivo della CO si protrae per circa un anno dopo la sospensione.

### PREVENZIONE CANCRO DELL'ENDOMETRIO, DELL'OVAIO, DEL COLON

L'uso di estroprogestinici per almeno un anno riduce del 50% il rischio di Ca endometriale; l'effetto continua per tre anni dopo la sospensione(13) (14). L'azione protettiva è da attribuire alla componente progestinica, che riduce l'attività mitotica delle cellule endometriali.

La terapia CO riduce del 40 % il rischio di cancro ovarico, la protezione dura almeno 20 anni dopo la sospensione(15)(16). La mancata stimolazione gonadotropica, con anovulazione riduce i danni sulla superficie ovarica. L'effetto protettivo è presente anche nelle portatrici della mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 (17).

Una metanalisi ha evidenziato una riduzione del rischio del 40% e del 18% di cancro del colon retto nelle utilizzatrici di pillola (18).

### ENDOMETRIOSI

L'uso dei contraccettivi ormonali in modo continuativo, senza pausa, riduce l'evoluzione della patologia, apportando notevoli vantaggi per le pazienti. Riduzione dei dolori pelvici, controllo dell'evoluzione della patologia, preservazione della fertilità(19). Azione della CO in modo continuativo:

- Riduce la liberazione di prostaglandine
- Riduce la crescita endometriale
- Annulla il flusso mestruale e la dismenorrea
- Riduce i fenomeni flogistici
- Blocco dell'ovulazione

### OVAIO MICROPOLICISTICO

La terapia con CO riduce la secrezione di LH, di conseguenza diminuisce la produzione ovarica di androgeni, aumenta la produzione di SHBG (sex hormone-binding globulin) e IGFBP-I (insulin like growth factor binding protein 1),determinando: regolazione dei cicli, riduzione dell'iperandrogenismo, arresto del progressivo peggioramento. (20 )(21)

Sono indicati CO con progestinico ad azione antiandrogena (ciproterone ac., clormadinone, drospirenone) (22).

### DISMENORREA E METRORRAGIA

Riduzione della quantità di ciclo. Grazie alla riduzione della proliferazione endometriale e alla diminuita sintesi delle prostaglandine F2a endometriali .

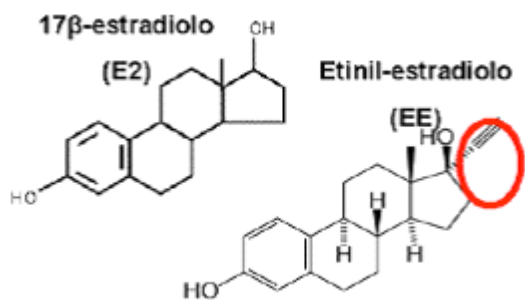
SINCRONIZZAZIONE DEI CICLI DI PMA

Nelle terapie di PMA talvolta è necessario sincronizzare i cicli. La terapia con CO permette di bloccare l'attività ovarica per il periodo di tempo desiderato (23).

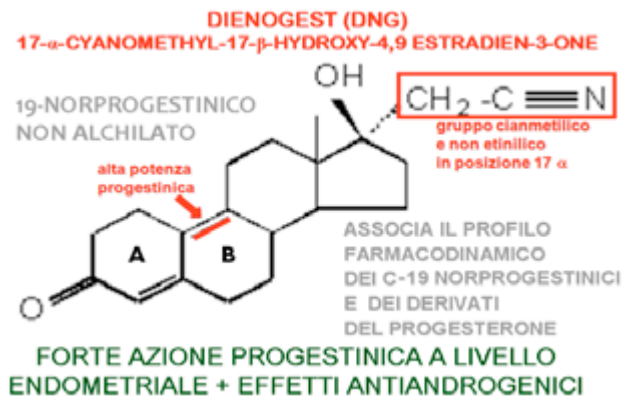
**Le NUOVE PILLOLE NATURALI**

Proprio con l'intento di risolvere il problema del flusso abbondante e delle problematiche nelle donne tra i 35 e i 50 anni (come la formazione di polipi,miofibromi...)negli ultimi anni sono state create nuove pillole a base di progestinici con potente effetto sull'endometrio ( dienogest e nomegestrolo ) associati non più all' etinilestradiolo, ma all' estradiolo, l'ormone che viene naturalmente prodotto dall'ovaio(24). Per quanto abbiano un impatto più neutro sul metabolismo corporeo, non abbiamo però ancora dati sufficienti riguardanti il rischio tromboembolico di questi ultimi preparati. Pertanto qualora la scelta della paziente ricada su contraccettivi orali diversi da quelli che sono ad oggi risaputi essere caratterizzati dal più basso livello di rischio tromboembolico ( CO a base di levonorgestrel, noretisterone o norgestimate) occorre informare adeguatamente la paziente rendendola consapevole anche dei rischi individuali, sulla necessità di rivalutarli con regolarità e sensibilizzarla ai segni e ai sintomi di tromboembolismo venoso e/o arterioso.

TETRAFASICA <b>ESTRADIOLO VALERATO/ DIENOGEST</b>	MONOFASICA <b>17BETAESTRADIOLO MICRONIZZATO/ NOMEGESTROLO</b>
Minor induzione degli enzimi epatici grazie alla presenza di un estrogeno non di sintesi; progestinico neutrale sul profilo metabolico	Minor induzione degli enzimi epatici grazie alla presenza di un estrogeno non di sintesi;minor influenza su emostasi,markers della fibrinolisi e metabolismo lipidico grazie al nomegestrolo
Assenza di dati sul rischio TEV rispetto a CO con EE/levonorgestrel	Assenza di dati sul rischio TEV rispetto a CO con EE/levonorgestrel
Assenza del sanguinamento da sospensione più frequente rispetto agli altri CO	Assenza del sanguinamento da sospensione fino al 30% dei casi
Riduzione dei sanguinamenti uterini più importanti x il potente effetto progestinico sull'endometrio	Ha indicazione nei disordini del ciclo mestruale x il potente effetto progestinico sull'endometrio
28 cp con dosi diverse dei due ormoni	24 cp attive + 4 placebo



**Figura n.1** Differenze strutturali tra etinilestradiolo e 17 beta-estradiolo



**Figura n.2** Formula di struttura del dienogest



**Figura n.3** Formula di struttura del nomegestrolo

## Miti da sfatare....

### Pausa di sospensione

Per lungo tempo si è pensato che la somministrazione della contraccezione orale non potesse essere continua, poichè la donna necessitava di "riposare".

Nel Nord Europa, in Olanda e in Svezia non si è mai osservata la pratica della sospensione periodica.

In realtà non ci sono prove scientifiche per limitare nel tempo l'uso dei contraccettivi orali per quelle che non hanno controindicazioni, che non accusano disturbi e che non hanno variazione dei parametri di laboratorio.

### Limiti per età (donna > 35 anni)

Le donne che hanno più di 35 anni, non fumatrici, senza particolari fattori di rischio, possono assumere contraccettivi fino alla menopausa serenamente.

Per accertarsi se poi la paziente è in pre-menopausa o post-menopausa si fa una sospensione di tre settimane e si procede al dosaggio del fsh. Se i valori sono alti si sospende la terapia contraccettiva e si sostituisce con la terapia ormonale sostitutiva. Altrimenti si prosegue ancora per un anno.

### Sulla contraccezione a regimi estesi

Con questa espressione si intende un allungamento del periodo di utilizzo dei contraccettivi orali per un periodo molto più lungo rispetto ai regimi convenzionali di 21/7 giorni o 24/4 giorni.

Alcune donne (specie le sportive) hanno espresso il desiderio di soppressione del ciclo mestruale, poichè questo crea loro disagio. I motivi principali per prescrivere un contraccettivo a regime esteso sono al di là della preferenza della paziente, la dismenorrea, l'endometriosi, la sindrome premestruale, e la necessità di ridurre i sintomi dell'emorragia da sospensione.

Del resto la percezione della mestruazione varia in base alla cultura, al contesto sociale, e alla religione.

Le donne africane, che sono più conservatrici, difficilmente accetterebbero una modalità che abolisca il flusso mestruale mensile; tra le asiatiche non sono poche quelle donne che preferirebbero un intervallo più lungo, anche fino a 90 giorni, per l'influenza del ciclo sull'attività fisica, sul lavoro, in generale sulla propria qualità di vita (25)(26)(27)(28).

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization - Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition 2009. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf)
2. Royal college of obstetricians and gynecologists: faculty of Sexual and reproductive Healthcare. United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC) Update. London: FRS; 2009. <http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>
3. Royal college of Obstetricians and gynecologists: Venous thromboembolism and Hormonal contraception (green-top Guideline N° 40 , July 2010 <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-rp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG practice bulletin . Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 73, June 2006
5. World Health Organization. Reproductive Health and Research. "Improving Access to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraception" Third edition, Geneva, 2004
6. V.Bruni,G.Scarselli,C.Nappi, "Confronto tra le linee guida internazionali all'utilizzo dei contraccettivi ormonali combinati", S.I.C.(Società Italiana della Contraccezione) Anno 4, 3°numero monografico marzo 2012.
7. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception, Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre case-control study, *Lancet* 348:498, 1996.
- 8.WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception, Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study, *Lancet* 348:505, 1996.
9. Tchaikovski Sn, Rosing J. Mechanism of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Re*, 2010, 126: 5-11
10. Stewart M; Black K; Choosing a combined oral contraceptive pill. *Australian Prescriber (Aust Prescr)* 2015 Feb; Vol. 38 (1), pp. 6-11.
- 11.Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D, Risk factors for benign breast disease, *Am J Epidemiol* 113:203, 1981.
- 12.Rohan TE, L'Abbe KA, Cook MG, Oral contraceptives and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast, *Int J Cancer* 50:891, 1992
- 13.The Cancer and Steroid Hormone Study of the CDC and NICHD, Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer, *JAMA* 257:796, 1987.
- 14.Slesselman JJ, Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus, *Contraception* 43:557, 1991
- 15.Vessey MP, Painte R, Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives — findings in a large cohort study, *Br J Cancer* 71:1340, 1995
- 16.Schlesselman JJ, Risk of endometrial cancer in relation to Suse of combined oral contraceptives. A



practitioner's guide to meta-analysis, Hum Reprod 12:1851, 1997.

17. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, Daly M, Usinowicz MB, Garlinghouse-Jones K, Ponder BA, Buys SS, Senie RT, Andrulis IL, John EM, Hopper JL, Piver MS, Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations, Br J Cancer 91:1911, 2004.
18. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E, Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a metaanalysis, Br J Cancer 84:722, 2001.
19. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S, Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial, Fertil Steril 93:52, 2010
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, Fertil Steril 91:456, 2009.
21. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S, Obesity and polycystic ovary syndrome, Clin Endocrinol (Oxf) 65:137, 2006.
22. Ahrendt H-J, Makalová D, Parke S, Mellinger U, Mansour D, Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiolvalerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel, Contraception 80:436, 2009
23. Effect of oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF. A randomized controlled trial E.M. Kolibianakis et
24. Anna Maria Paoletti et al. L'estrogeno naturale nella contraccezione ormonale: rivoluzione o evoluzione? Bollettino di Ginecologia Endocrinologica 2013 Vol.7 : 47-52
25. Fruzzetti F et al. *Attitudes of Italian women concerning suppression of menstruation with oral contraceptives.* Europ J Contraception Reprod Health Care June 2008;13(2):153–157;
26. Benagiano G et al. *Safety, efficacy and patient satisfaction with continuous daily administration of levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptives.* Patient Preference and Adherence 2009: 3131–143
27. Rossella E. Nappi et al. Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. Europ J Contraception Reprod Health Care Nov 2015:106-115
28. Mendoza N . Extended regimens of combined hormonal contraception to reduce symptoms related to withdrawal bleeding and the hormone-free interval: A systematic review of randomised and observational studies. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2014; 19: 321– 339.