



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

Mestruazione, Infiammazione e Comorbilità

Alessandra Graziottin, MD

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H.San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Graziottin
per la cura del dolore nella donna - Onlus

www.fondazionegraziottin.org

www.alessandragraziottin.it

DISCLOSURE

2017-2018

- **Speakers' bureau:**

**Angelini, Bayer, Berlin-Chemie, Biofemme,
Italfarmaco, Gedeon–Richter, Lolipharm,
Recordati, Shionogi, Zambon, Teva**

- **Advisory Boards:**

AlfaWassermann, Angelini, Mylan, Shionogi

- **Consultant:**

**Angelini, AlfaWassermann, Bayer, Italfarmaco,
Gedeon–Richter, Lolipharm, Recordati, Shionogi,
Zambon**

Per approfondire & up-dates

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

**@ProfAGraziottin
Facebook**

Parte 1.

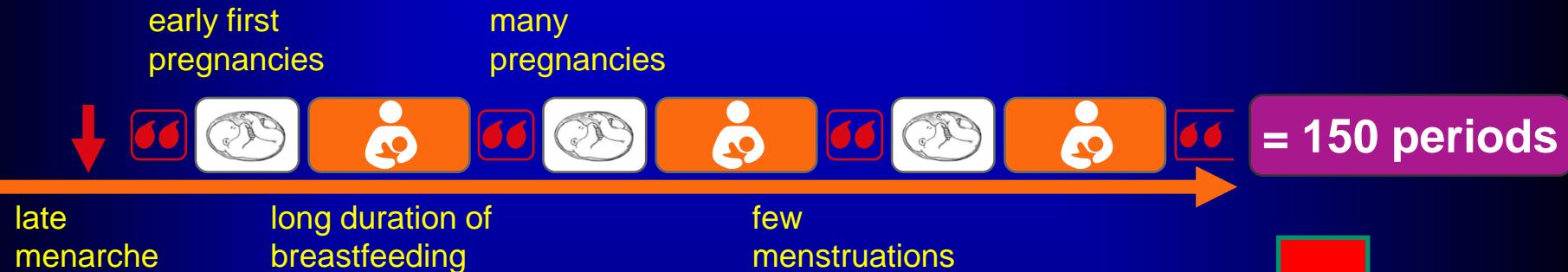
Mestruazione

Infiammazione

e Comorbilità

Modern-day women experience three times as many periods as their predecessors

Until ~1900



Present

Reduced number
of children

early menarche

numerous menstruations

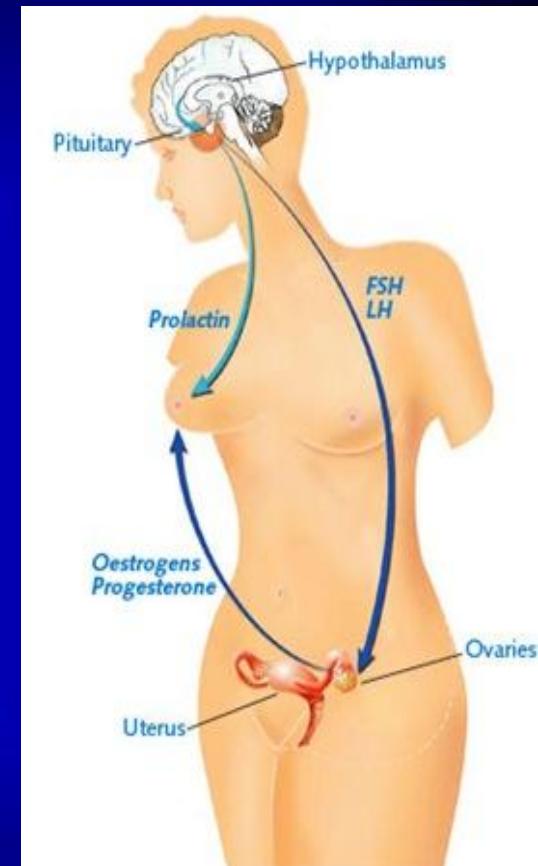
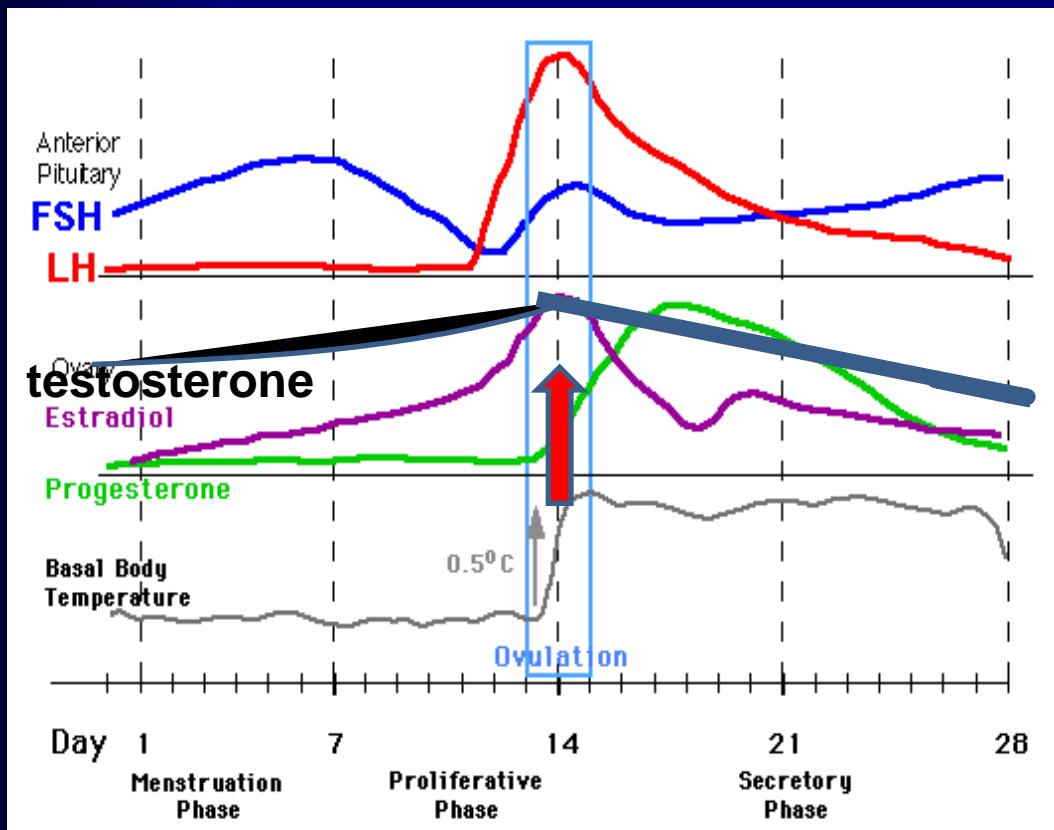
short duration of
breastfeeding

Thomas SL, Ellertson C. Lancet 2000;355:922–4.

Domanda 1

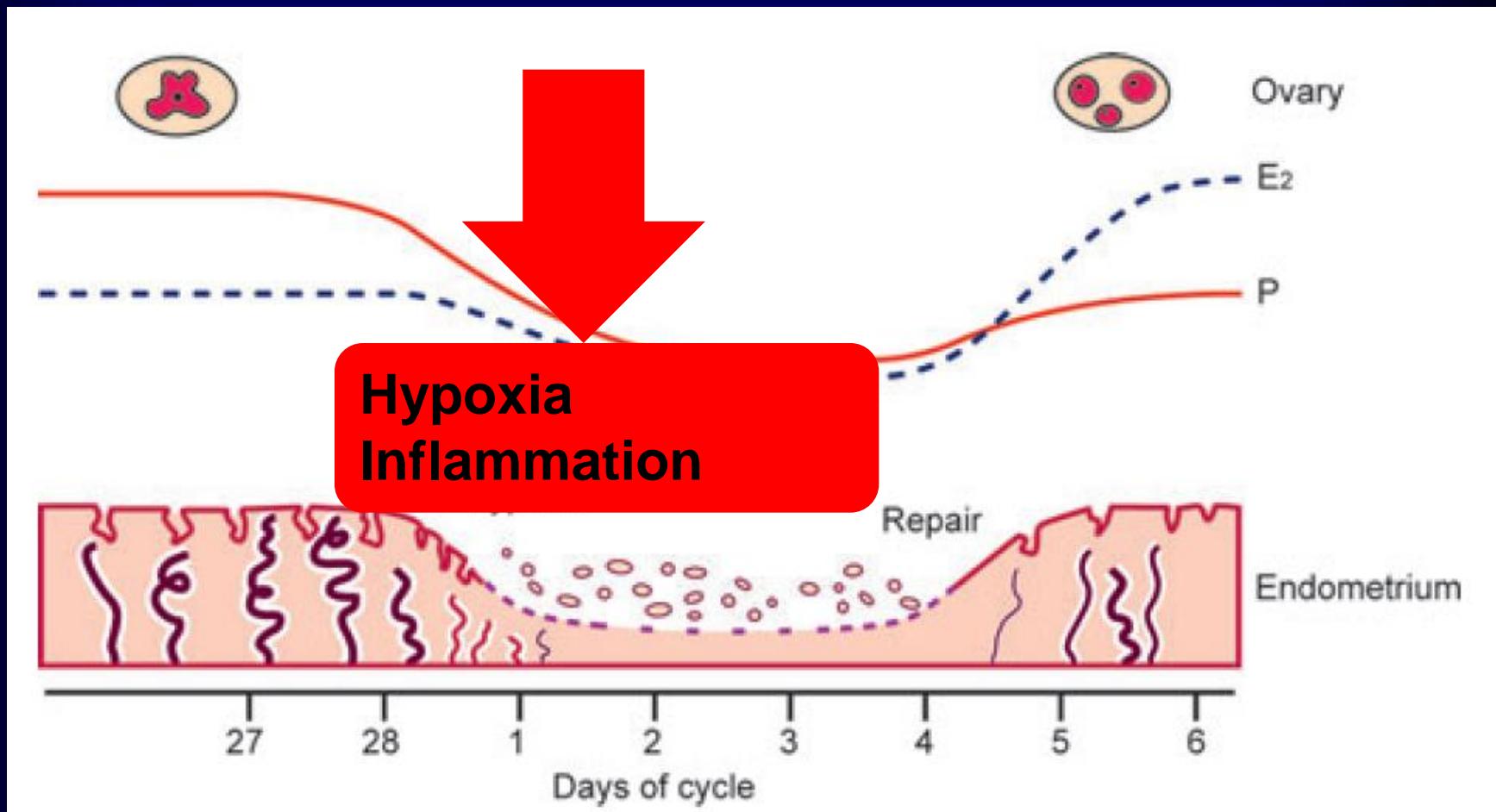
Che cosa succede
durante la
mestruazione,
sia naturale,
sia da privazione?

Fisiologia del ciclo mestruale



**Caratteristica chiave:
Fluttuazioni ormonali**

Perimenstrual phase or luteo-follicular transition.



Maybin and Critchley

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1221 (2011) 88–97

THE UP-REGULATED MASTCELL

Menstrual blood
in the tissue

Mechanical trauma
Intercourse!!!

FLUCTUATIONS
of Estrogens/
Progesterone

Chemical &
Physical insults

Infections

Bradykinin

Vasoactive
factors

Hystamine

Serotonin

CELL
death

Agonist
stimuli

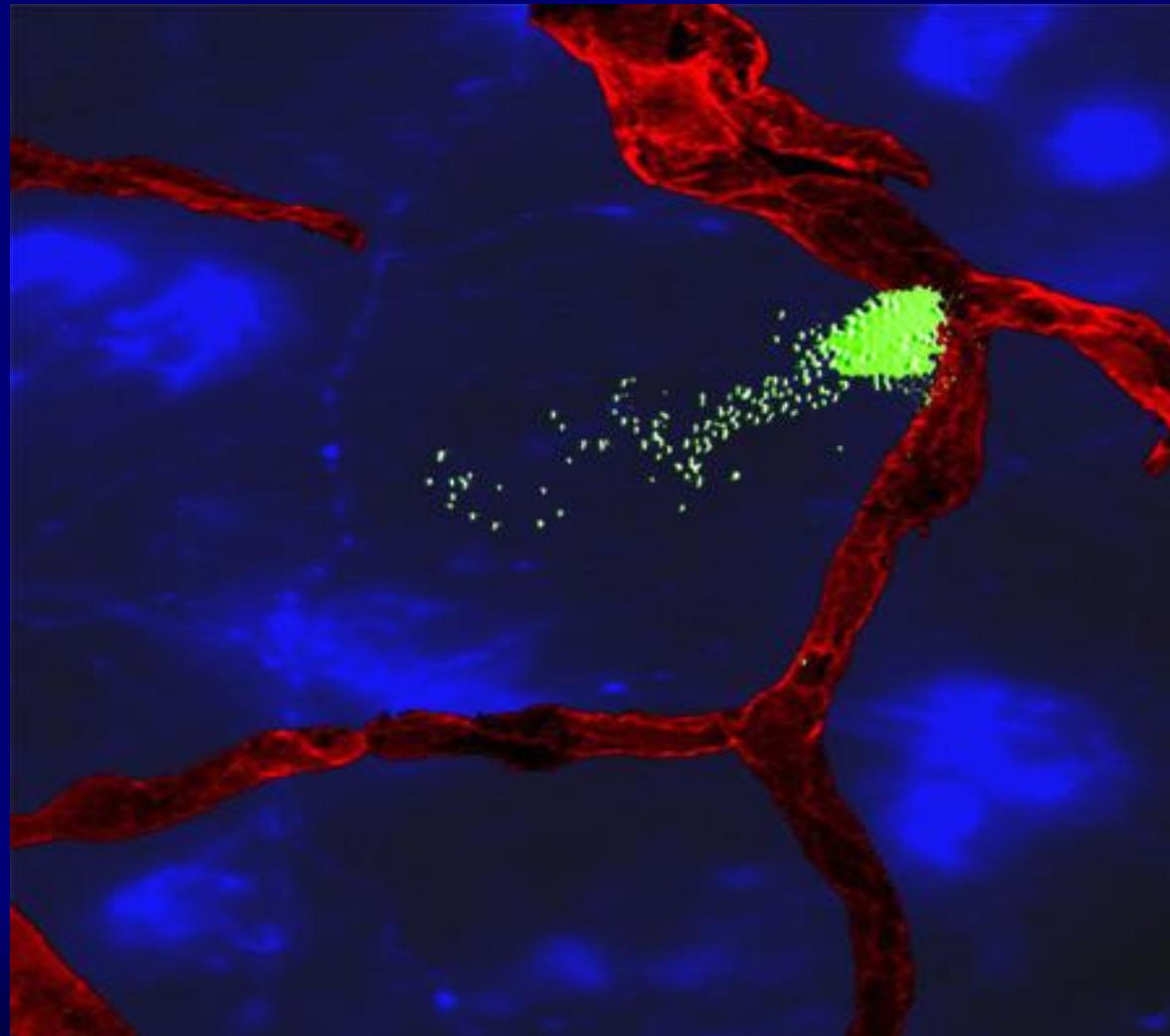
Neurogenic stimulus
& neurotrophic changes

STRESS with
Hyperactivated
Corticotrophin
Releasing Pathway
(CRP)

Cytokines

NERVE GROWTH
FACTOR

Fire! A mast cell ejects a load of histamine near a blood vessel



Nautiyal et al. PNAS (2008)

The mast cell: A "single cell gland"



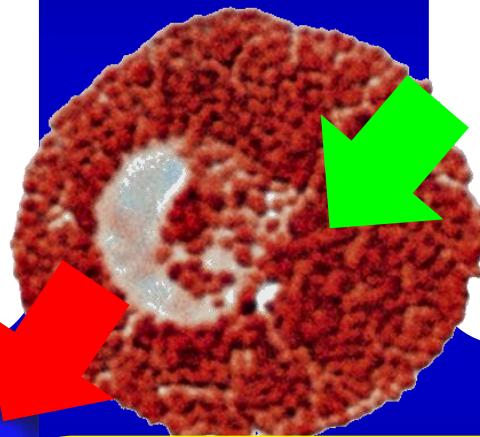
Nautiyal *et al.* www.pnas.org/cgi/content/short/0809479105

M.SUTTI

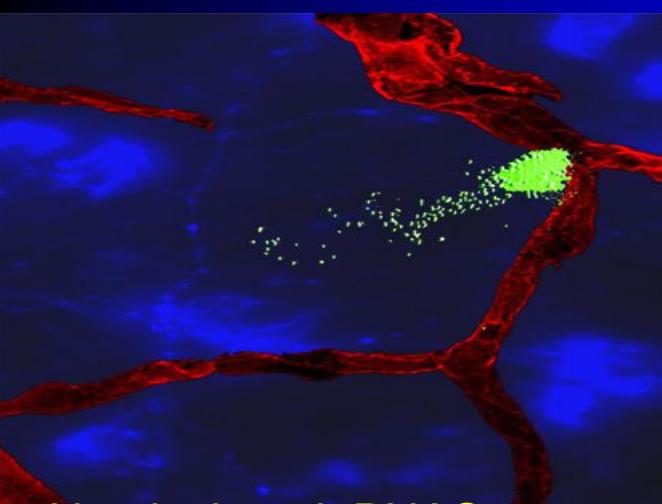
Sexual hormones, mastcells and inflammation

Estrogens fluctuations stimulate mastcell degranulation

Progesterone and testosterone keeps on hold the degranulation



Fire! Loss of progesterone and testosterone amplifies the pro-inflammatory effect of increased estrogens fluctuations



Inflammatory events leading to

Inflammation, leukocytes and menstruation

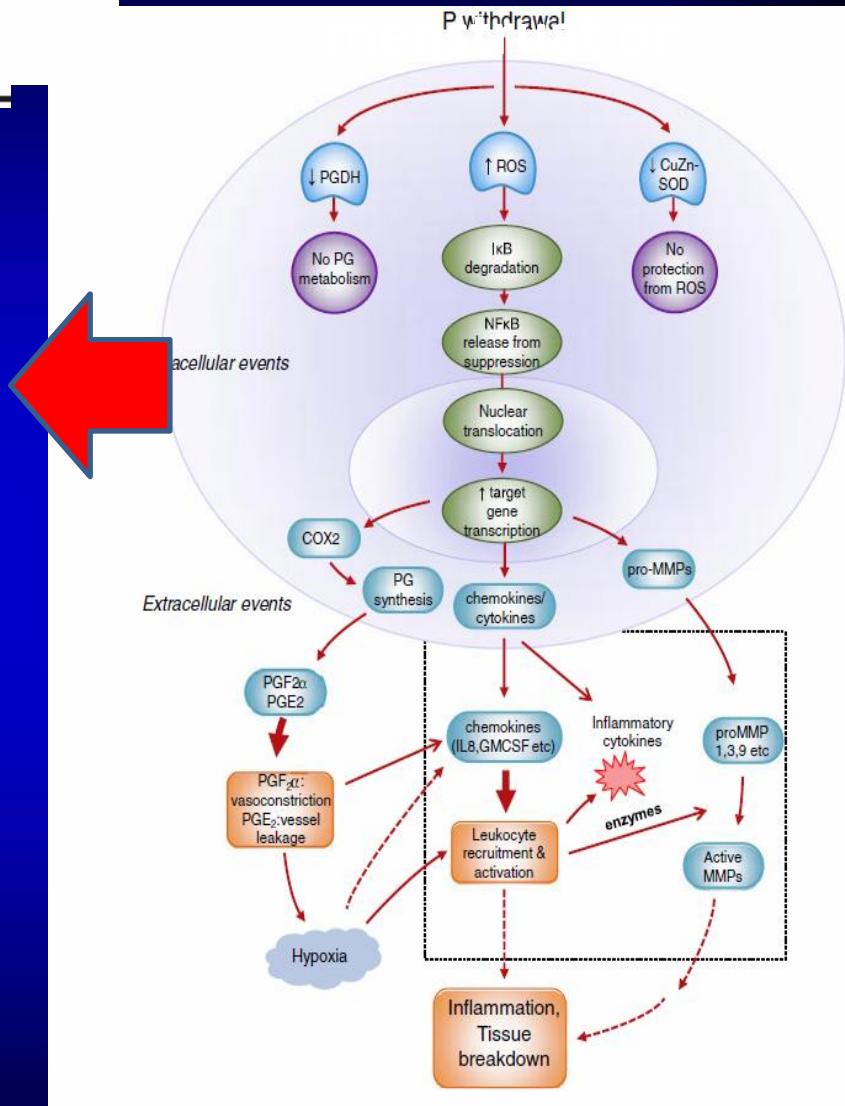
Jemma Evans • Lois A. Salamonsen

Rev Endocr Metab Disord
DOI 10.1007/s11154-012-9223-7

Menstruation has many of the features of an inflammatory process.

Progesterone has anti-inflammatory properties, and its rapidly declining levels in the late secretory phase initiates a sequence of events of an inflammatory nature involving local inter-cellular interactions within the endometrium.

Intracellular responses to loss of progesterone lead to decreased prostaglandin metabolism and loss of protection from reactive oxygen species (ROS).



INFLAMMATION= TO SET ON FIRE

The TWO BRAINS

a biochemical fire, involving:

- ❖ mastcells, tissues, cytokines= **systemic inflammation**

VISCERA DRIVEN SYMPTOMS

95% of serotonin

GUT-BRAIN AXIS

- Microbiota changes
- Colonic wall inflammation & PAIN
- Vagal info changes
- Pelvic floor changes



BRAIN DRIVEN SYMPTOMS

- ❖ serotonergic
- ❖ dopaminergic

BRAIN-GUT AXIS

- Neurogenic Gut Inflammation & Pain
- Serotonergic Out-put
- Gut-symptoms

Graziottin et Al, J Depression & Anxiety, 2013
Graziottin et Al, Gynecol. Endocrinol, 2014

**PREMENSTRUAL FALL OF
ESTROGENS AND
PROGESTERONE**

INFLAMMATION

at THE BASAL LAYER OF THE ENDOMETRIUM
Retrograde menstruation & Ectopic IMPLANT

**DYSMENORRHEA and
PELVIC PAIN**

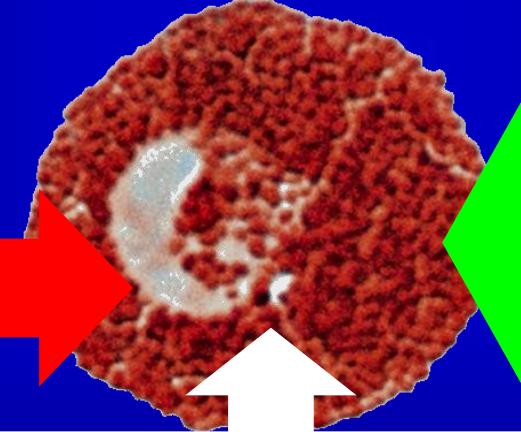
ENDOMETRIOSIS

Ormoni sessuali degranulazione mastocitaria e infiammazione

AGONISTI

Fluttuazioni
estrogeniche e
caduta dei
progestinici

Scatenano la
liberazione di
sostanze
infiammatorie
nei tessuti



**ANTAGONIZZARE
LA
DEGRANULAZIONE!**

Livelli **STABILI**
di estrogeni,
progestinici e di
testosterone

**STABILIZZANO
IL MASTOCITA**
e riducono la
liberazione
tessutale di
sostanze
infiammatorie

The life' message

**Intensity
of FIRE**

**Intensity
of SMOKE**

**Severity of
INFLAMMATION**

**Severity
of PAIN**

Time Magazine Cover February 24, 2004

Inflammation:
from Latin roots
meaning
“to set on fire”



Sanguinamento mestruale

Infiammazione e
dolore

Conseguenze
sistemiche
per la salute
generale e sessuale

FISIOPATOLOGIA DELLA MESTRUAZIONE 1.

È UN PROCESSO INFIAMMATORIO

Il distacco “a stampo” dell’endometrio si associa a **iperattività e degranulazione dei mastociti** nello strato basale e ad **aumento di citochine sistemiche**

Maggiore è **l’aumento di citochine** e altri indici infiammatori, **maggior è la sintomatologia algica e depressiva** associata alla mestruazione

FISIOPATOLOGIA DELLA MESTRUAZIONE 2.

**La mestruazione è l'epifenomeno
genitale di eventi endocrini ed
infiammatori sistematici**

La salute immunoneuroendocrina richiede la presenza e
**l'equilibrio di estrogeni, progesterone,
testosterone in dosi fisiologiche,**
NON necessariamente l'epifenomeno mestruale:

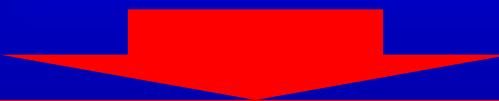
Cent'anni fa le donne avevano **140-150** cicli/vita fertile,
ora ne hanno **450-480!**

In sintesi

La caduta premenstruale di estrogeni e progesterone



Aumenta la **degranulazione dei mastociti** e la **produzione di molecole infiammatorie**



Più infiammazione significa
più dolore e più sintomi depressivi
associati con le mestruazioni

Domanda 2

Qual è il limite tra
infiammazione
fisiologica e
patologica?

INFIAMMAZIONE

FISIOLOGICA

- ❖ FINALIZZATA
- ❖ LIMITATA
NEL
TEMPO
- ❖ MODERATA

PATOLOGICA

- ❖ NON
FINALIZZATA
- ❖ CRONICA
- ❖ INVALIDANTE

Domanda 3

La mestruazione è
biologicamente
necessaria?

Si, la mestruazione è biologicamente necessaria 1.

Per rinnovare l'endometrio e
far ben annidare la morula

**se la donna cerca il
concepimento**

Si, la mestruazione è psicologicamente necessaria 2.

Come simbolo di
femminilità

per le donne/culture che la
desiderano

La mestruazione serve per la salute e il benessere?

No, è necessario avere un apporto ormonale equilibrato di estrogeni, progesterone e testosterone

La stabilità dei livelli di estradiolo e progesterone

è associata a miglior salute rispetto:

- ❖ alla fluttuazione
- ❖ al ciclo stesso

The shift of menstrual pain to endometriosis-associated severe dysmenorrhea

- **Timing of pain:** recurrent & worsening at periods
- **Severity of pain=** invalidating!
- Persistence of the etiologic factor: **recurrent bleeding within the tissue(s)** in adenomyosis and/or deep endometriosis = **MORE SITES = MORE PAIN**

THE MYSTERY OF THE *INVISIBLE* MENSTRUAL PAIN 1.

When a girl suffers from invalidating
menstrual pain AND

- ❖ Pelvic Examination is «negative»
- ❖ Pelvic ultrasound is «negative»
- ❖ MRI is »negative»
- ❖ Laparoscopy is «negative»

WHAT SHOULD WE SAY?

THE MYSTERY OF THE INVISIBLE MENSTRUAL PAIN 2.

WRONG: «You have nothing!» or
«Pain is all in your head!»

RIGHT: «**Your pain is REAL**»

« Lesions causing it are still too small to be visible and yet potent enough to cause intense inflammation and pain «

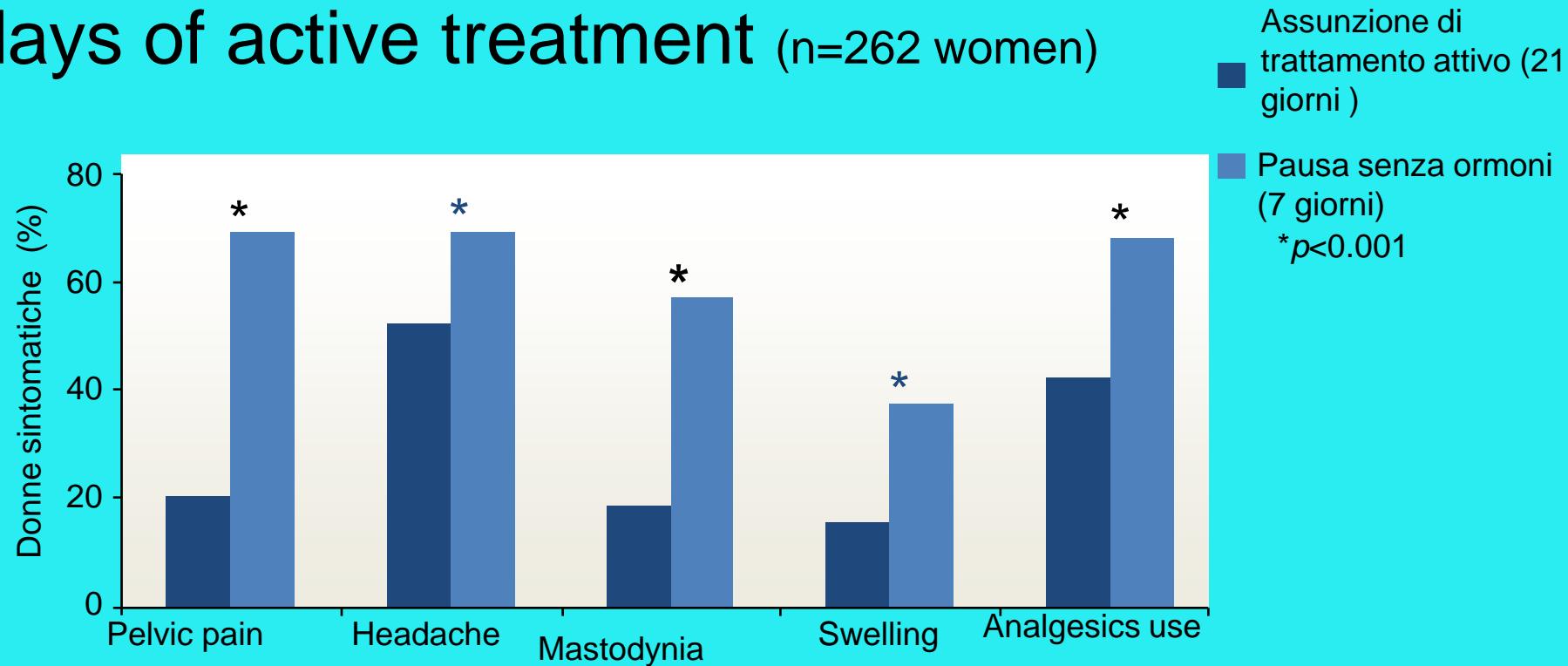
IT IS MANDATORY TO REDUCE PAIN !

Domanda 4

**La periodicità
dell'INFIAMMAZIONE e dei
sintomi mestruali
è mantenuta durante
l'assunzione di
contraccettivi ormonali?**

Rationale of 24/4 days pattern with 20 mcg EE/3 mg DRSP (24+4)

Symptoms are prevalent in the 7 days HFI vs 21 days of active treatment (n=262 women)



Sì, la **periodicità** di
infiammazione e sintomi è
mantenuta durante la pausa (HFI)

Ecco perché **ridurre**
l'intervallo libero da ormoni (HFI),
o toglierlo, è essenziale per
ridurre infiammazione e dolore

Conclusione 1

- ❖ La mestruazione è conseguenza di eventi ormonali e infiammatori sistemici.
- ❖ La caduta dei livelli di estrogeni e progesterone attiva l'infiammazione sia a livello di endometrio, che si sfalda dando la mestruazione, sia a livello di altri organi che abbiano già un'infiammazione
- ❖ Questo causa il dolore mestruale e gli altri sintomi che possono essere diversi da donna a donna
- ❖ L'infiammazione e i sintomi correlati aumentano con l'età e con l'avvicinarsi alla menopausa

Strategie terapeutiche

**STILI
DI VITA
SANI**

**Terapia
personalizzate**

Ridurre il
fuoco
biochimico
con terapie
ormonali

Fitoterapia,
integratori,
probiotici e
modulatori dell'
infiammazione

Parte 2.

Principali Comorbilità associate a Mestruazione e Infiammazione in PREMENOPAUSA

Domanda 1

Qual è il
**denominatore
comune tra
mestruazione e
sintomi associati?**

“Normal” menstruation

Vaginal bleeding is the primary sign of menstruation. Some women experience additional symptoms around the time of menstruation which are considered normal.

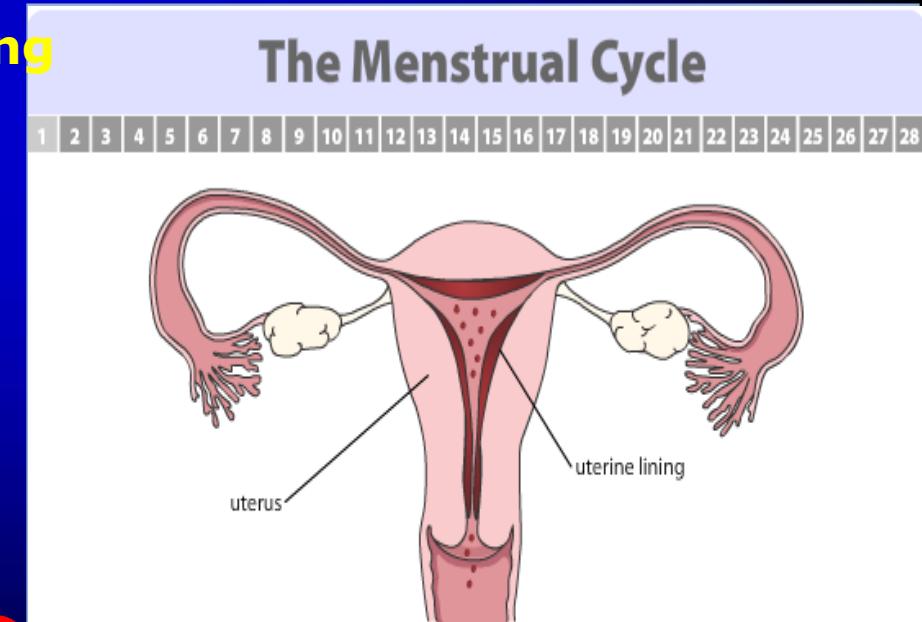
Symptoms of menstruation include:

- abdominal bloating
- **abdominal cramps and cramping**
- **worsening of IBS**
- **dysmenorrhea**

- **fatigue**
- food cravings
- **headaches or migraines**
- **mood swings and irritability**

- sore breasts

**What provokes
symptoms?**



Day 1 starts with the first day of your period. This occurs after hormone levels drop at the end of the previous cycle, signaling blood and tissues lining the uterus (womb) to break down and shed from the body. Bleeding lasts about 5 days.

Start

Inflammation is a key feature

of menstruation

Triggers

Estrogen fluctuations & Progesterone FALL

Inappropriate lifestyles, alcohol, smoking, obesity

Metabolic diseases/CVD

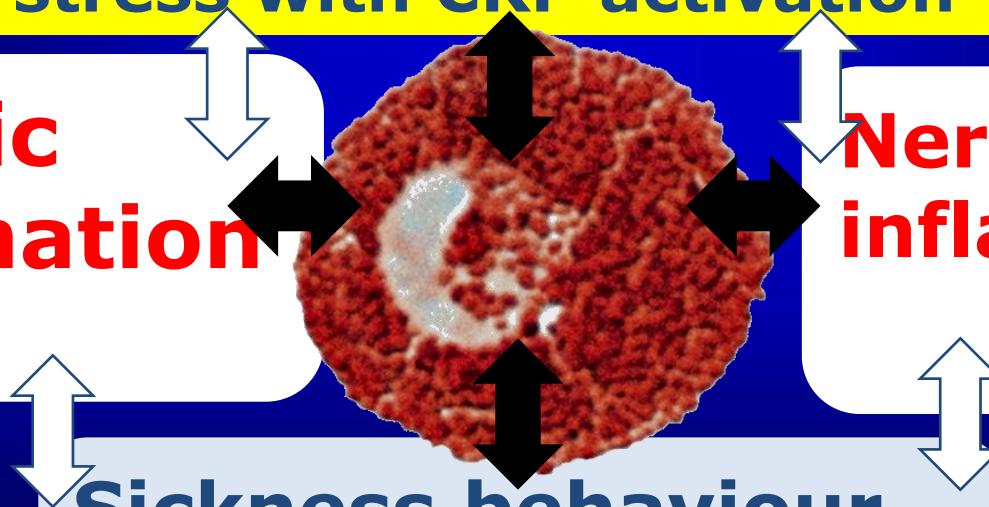
Specific tissue inflammation: PREMENOPAUSE &

Emotional stress with CRP activation

**Systemic
inflammation**

**Nervous
inflammation**

**Sickness behaviour
Depression
Chronic pain**



Fisiopatologia della mestruazione

Il distacco “a stampo” dell’endometrio si associa a **iperattività e degranulazione dei mastociti** nello strato basale e ad **aumento di citochine sistemiche**

Maggiore è l'**aumento** di citochine e altri **indici infiammatori**, maggiore è la **sintomatologia algica e depressiva** associata alla mestruazione che nutre **vissuti negativi**

Neurobiologia della sindrome **PREMESTRUALE** in **PREMENOPAUSA**



Fluttuazioni estrogeniche e progesterone con:



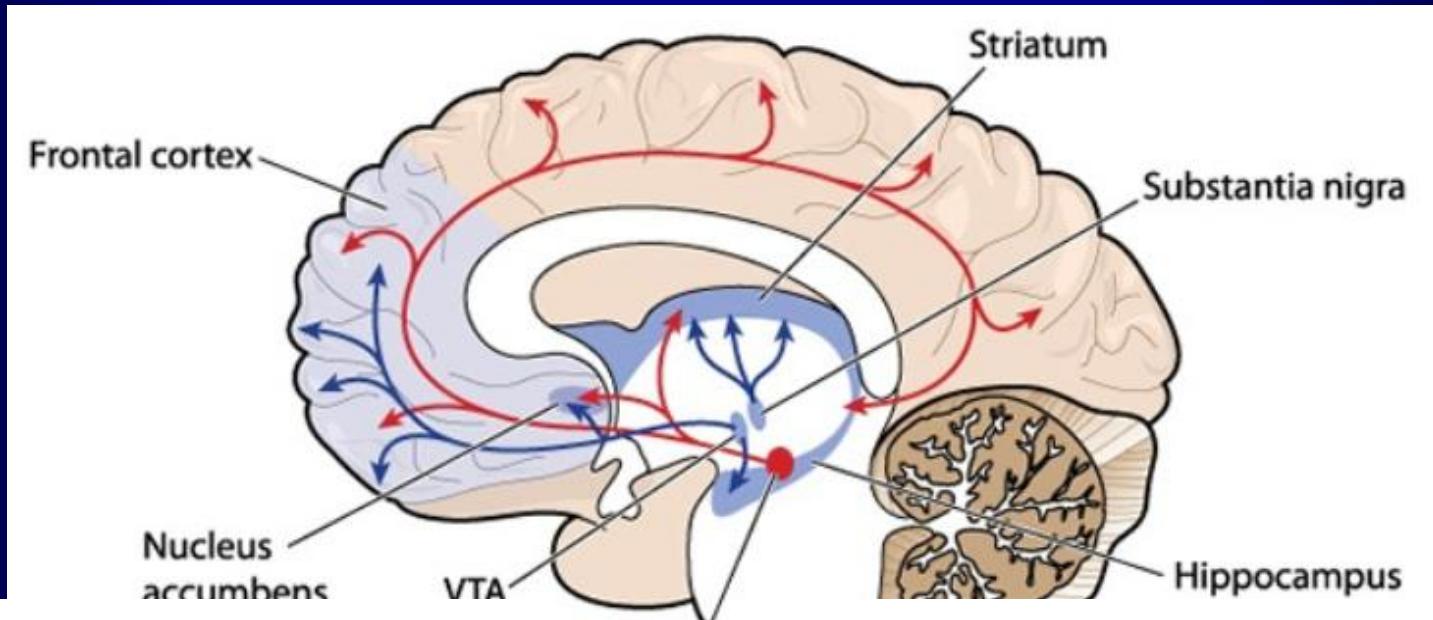
Fluttuazioni Re-Uptake serotonina e dopamina



**Sintomi PMS, sottesi da sregolazione
SEROTONINERGICA con alterazioni:**

- ❖ Neurovegetative
- ❖ Emotivo-affettive
- ❖ Cognitive
- ❖ Motorie

Due sistemi neurochimici sono più colpiti



Dopaminergico



Functions

- Reward (motivation)
- Pleasure, euphoria
- Motor function (fine tuning)
- Compulsion
- Perseveration

Serotonergico



Functions

- Mood
- Memory processing
- Sleep
- Cognition

La transizione PERI-menopausale

**AMPLIFICAZIONE delle
FLUTTUAZIONI DI ESTROGENI E
PROGESTERONE**

Alterazioni SEROTONINA e
DOPAMINA

PEGGIORAMENTO
SINTOMI PRE-MESTRUALI (PMS)
con esacerbazione disturbi
neurovegetativi

New perspectives in reading menstrual symptoms

**The «LITTLE BRAIN»
Enteric Nervous System
ENS= «Gut Brain»**

Fall of Estradiol and Progesterone triggers Inflammation and Symptoms in ALL the Abdominal and Pelvic VISCERA with activation of the GUT-BRAIN axis

**The «BIG BRAIN»
Central Nervous System
CNS=**

Fall of Estradiol and Progesterone triggers Inflammation and Symptoms within the BRAIN with NEUROINFLAMMATION & activation of the BRAIN-GUT axis

INFLAMMATION= TO SET ON FIRE

The TWO BRAINS

a biochemical fire, involving:

- ❖ mastcells, tissues, cytokines= **systemic inflammation**
- ❖ nerves, neurons, microglia = **neuroinflammation**

**VISCTERA
DRIVEN
SYMPTOMS**

95% of serotonin

GUT-BRAIN AXIS

- Microbiota changes
- Colonic wall inflammation & PAIN
- Vagal info changes
- Pelvic floor changes



**BRAIN
DRIVEN
SYMPTOMS**

- ❖ serotonergic
- ❖ dopaminergic

BRAIN-GUT AXIS

- Neurogenic Gut Inflammation & Pain
- Serotonergic Output
- Gut-symptoms

Graziottin et Al, J Depression & Anxiety, 2013
Graziottin et Al, Gynecol. Endocrinol, 2014

1. Dolore mestruale associato al ciclo

Il dolore mestruale ha una causa infiammatoria potenziata dalla fluttuazione estrogenica.

Aumenta in caso di endometrio ectopico= **ENDOMETRIOSI**

HEAVY MENSTRUAL BLEEDING & DYSMENORRHEA

**Heavy bleeding (metrorrhagia)
increases pain & dysmenorrhea (OR
4.73)**

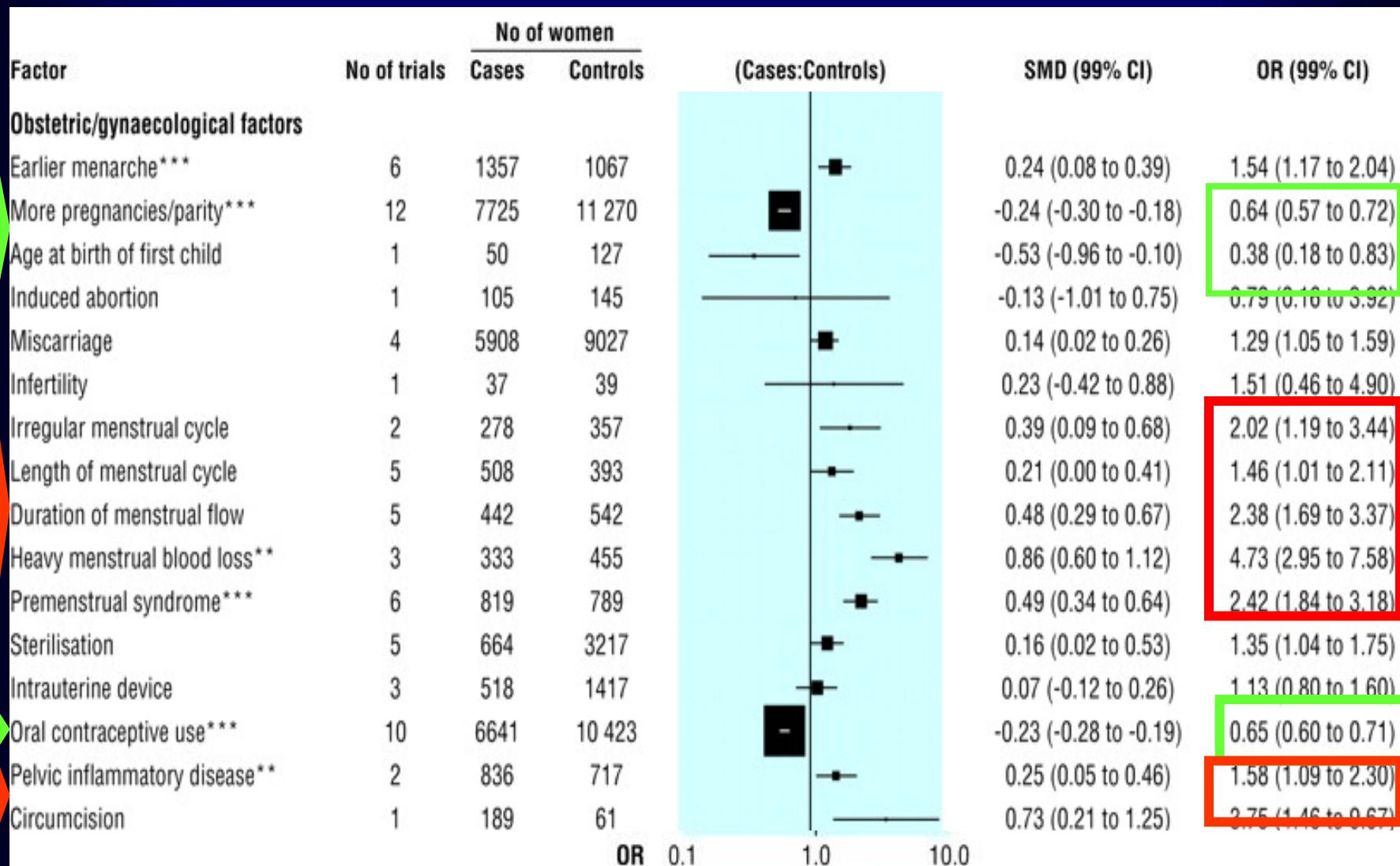
**Long bleeding (menometrorrhagia)
increases dysmenorrhea (OR 2.38) [1]**

[1]

Pallavi, Latthe *Systematic review BMJ* 2006 Apr 1; 332 (7475). Sono stati considerati rispettivamente 3 studi randomizzati per la quantità e 5 studi randomizzati per la durata.

**Dysmenorrhea
is the key symptom of HMB**

Dismenorrea: fattori di rischio ostetrico/ginecologici



Ferro e Dopamina

Dopamina agisce in quattro regioni cerebrali :

- ❖ **Aree e vie appetitive:** una sua carenza può contribuire ad anergia e depressione
- ❖ **Area motoria:** se è scarsa aumenta la tendenza alla sedentarietà
- ❖ **Arene del pensiero logico-lineare:** poca dopamina = minori performances cognitive per tutto il mese
- ❖ **Area della memoria** (in associazione a deficit di acetilcolina): deficit mnesici

HMB, anemia and depression

Table 1 Comparison between mean and standard deviation of Hgb, Hct, folate, B12, ESR, ferritin and Beck score in depressed and control groups

Group	Number	Hgb(g/dl)	Hct (%)	Folate (ng/ml)	B12 (pg/ml)	Ferritin (μ g/l)	ESR	Beck score
		M \pm s.d.	M \pm s.d.	M \pm s.d.	M \pm s.d.	M \pm s.d.	M \pm s.d.	
Depressed	67	12.6 \pm 0.5	37.5 \pm 1.5	9 \pm 1.8	502 \pm 62.44	26.95 \pm 11.3	7.8 \pm 2.3	6 \pm 2.4
Control	125	13.7 \pm 1.1	41 \pm 3.1	8 \pm 1.41	478 \pm 42.16	38.36 \pm 17.1	8.1 \pm 2.4	16.1 \pm 5.1

Abbreviations: ESR, estimated sedimentation rate; Hct, Hematocrit; Hgb, hemoglobin.



European Journal of Clinical Nutrition

Low blood iron is significantly more frequent in depressed women vs controls:

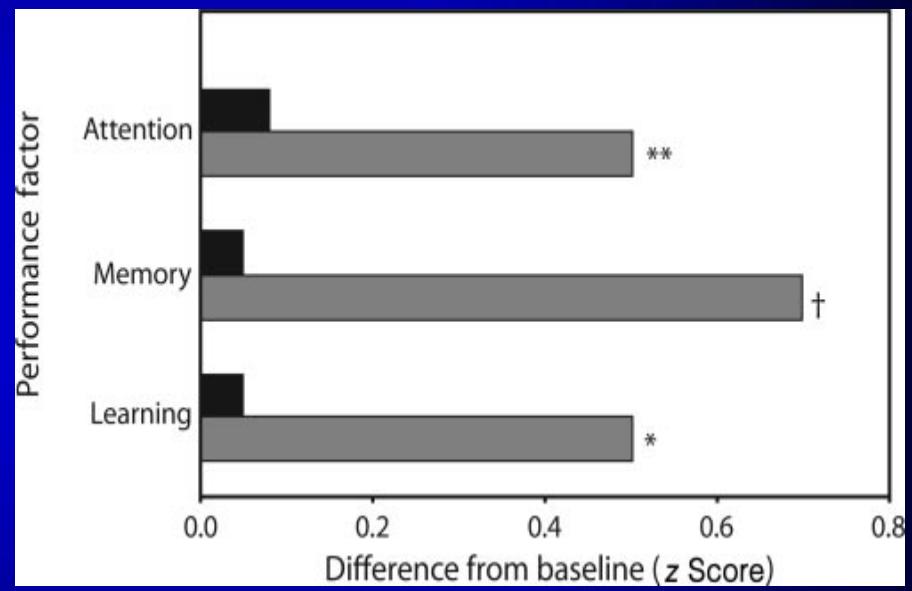
40,3% vs 23.8%.

M Vahdat Shariatpanaahi et al., *The relationship between depression and serum ferritin level*, European Journal of Clinical Nutrition (2007) 61, 532–535

FMA, anemia e funzione cognitiva

L'anemia sideropenica riduce:

- **capacità di concentrazione**
- **attenzione**
- **memoria**

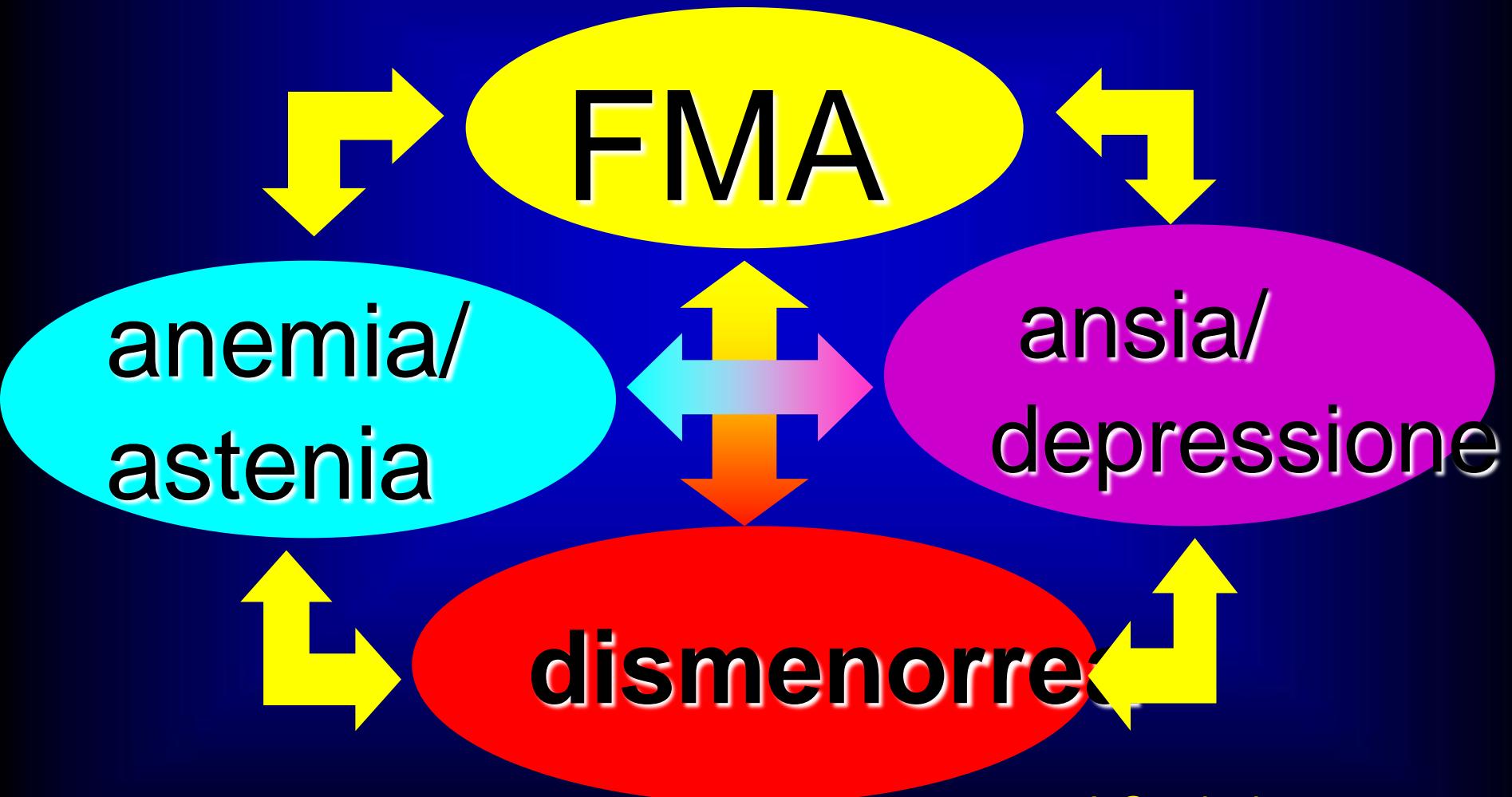


■ Responders; ■ Non responders

Laura E Murray-Kob and John L Beard, *Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women*, Am J Clin Nutr 2007;85:778–87

M.SUTTI

FMA: astenia, anemia, dismenorrea e depressione



Conclusione 1

**La fluttuazione mestruale di estrogeni e progesterone,
associata ad aumento di molecole infiammatorie causa:**

- ❖ **DOLORE MESTRUALE** che aumenta se
- ❖ **CICLI ABBONDANTI** e diventa invalidante in caso di
- ❖ **ENDOMETRIOSI**

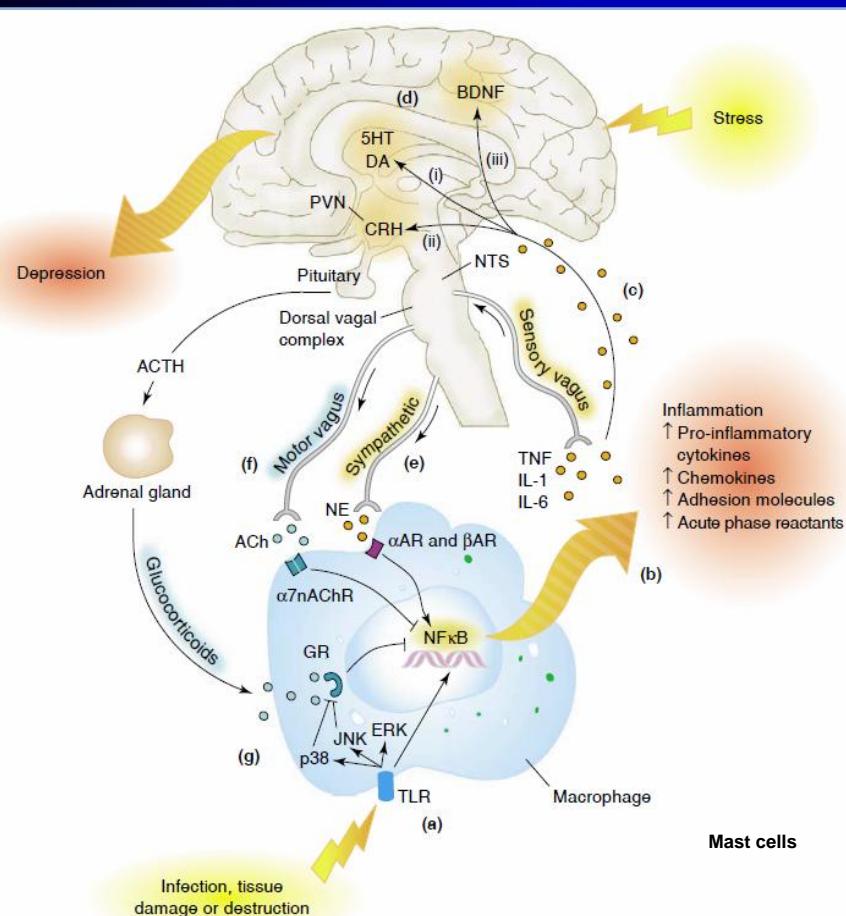
2. Disturbi dell'umore associati al ciclo

**Disturbi dell'umore premenstruali
e cefalea
hanno una
causa infiammatoria
potenziata dalla
fluttuazione estrogenica**

Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression

Charles L. Raison, Lucile Capuron and Andrew H. Miller

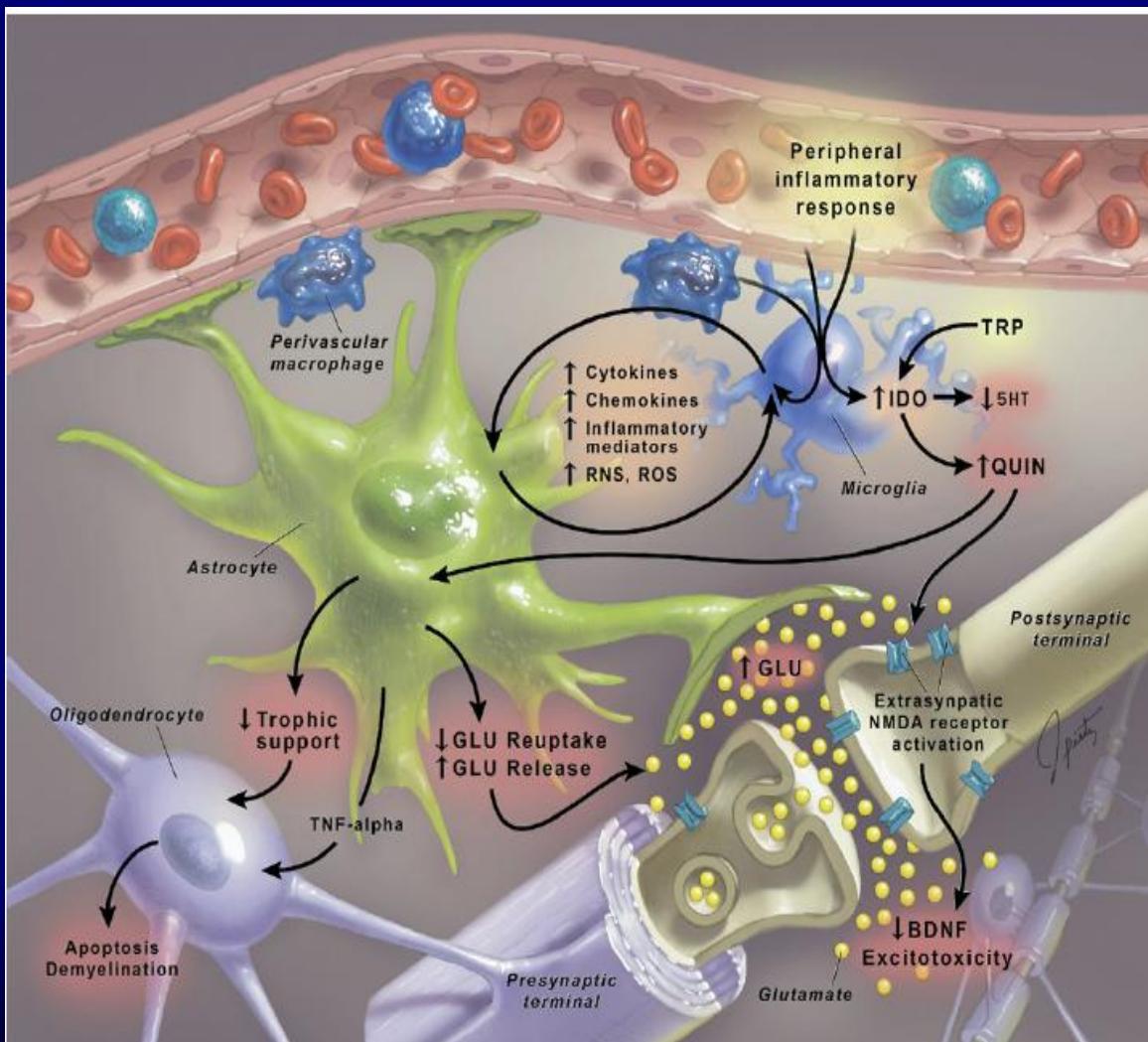
Stress-immune interactions and depression



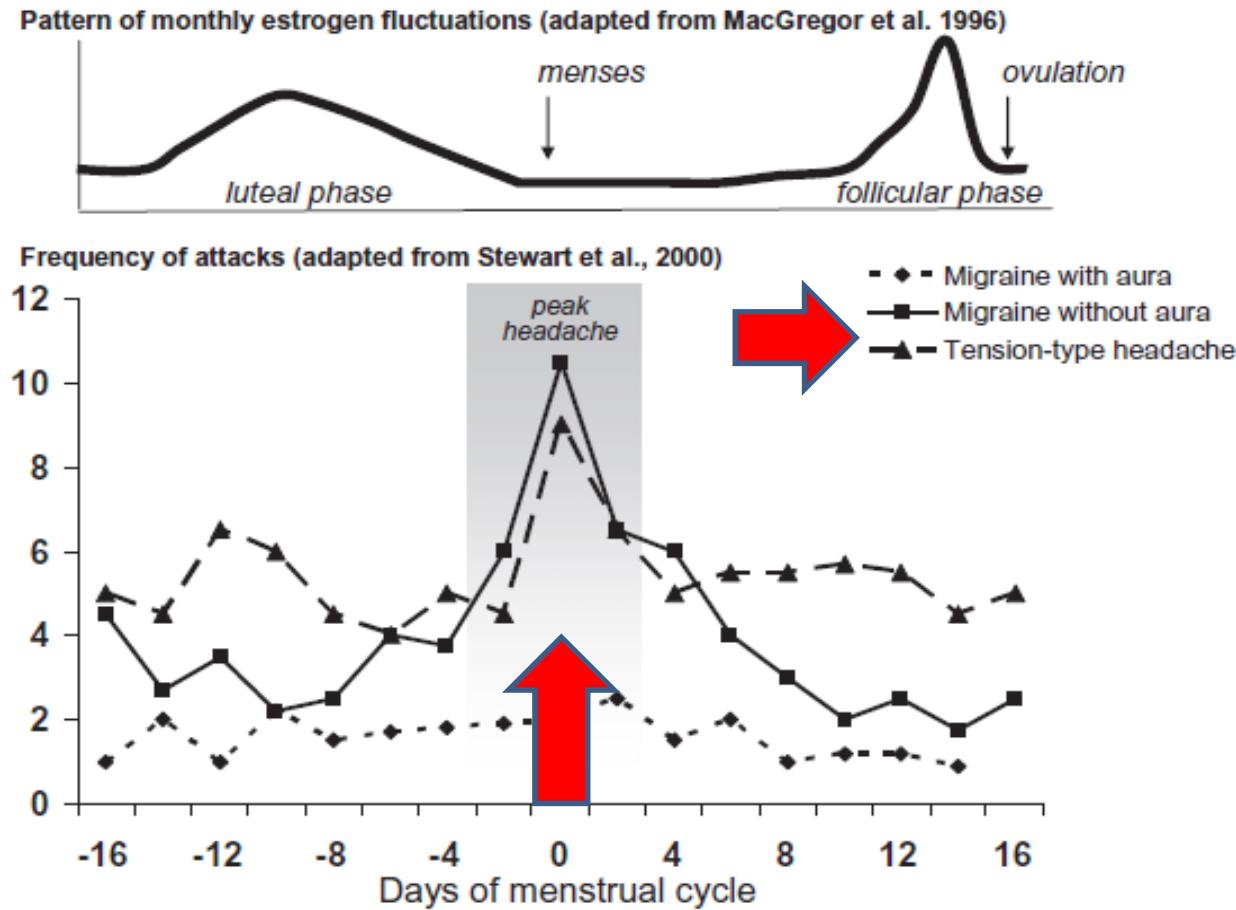
- Activation of NF- κ B = inflammatory response
- release of the proinflammatory cytokines
- access of cytokines into the brain
- cytokine signals participate in pathways known to be involved in the development of depression, including:
 - altered metabolism of relevant neurotransmitters such as serotonin (5HT) and dopamine (DA);
 - activation of CRH in the paraventricular nucleus (PVN) and the subsequent production and/or release of ACTH and glucocorticoids (cortisol)
 - disruption of synaptic plasticity through alterations in relevant growth factors [e.g. brain-derived neurotrophic factor (BDNF)]
- stressors promotes increased outflow of proinflammatory sympathetic nervous system responses (orange).
- stressors also induce withdrawal of inhibitory motor vagal input [release of acetylcholine (ACh),
- activation of the mitogen activated protein kinase pathways, inhibit the function of glucocorticoid receptors (GR), thereby releasing NF- κ B from negative regulation by glucocorticoids released as a result of the HPA axis in response to stress (blue).

Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression

Andrew H. Miller, Vladimir Maletic, and Charles L. Raison



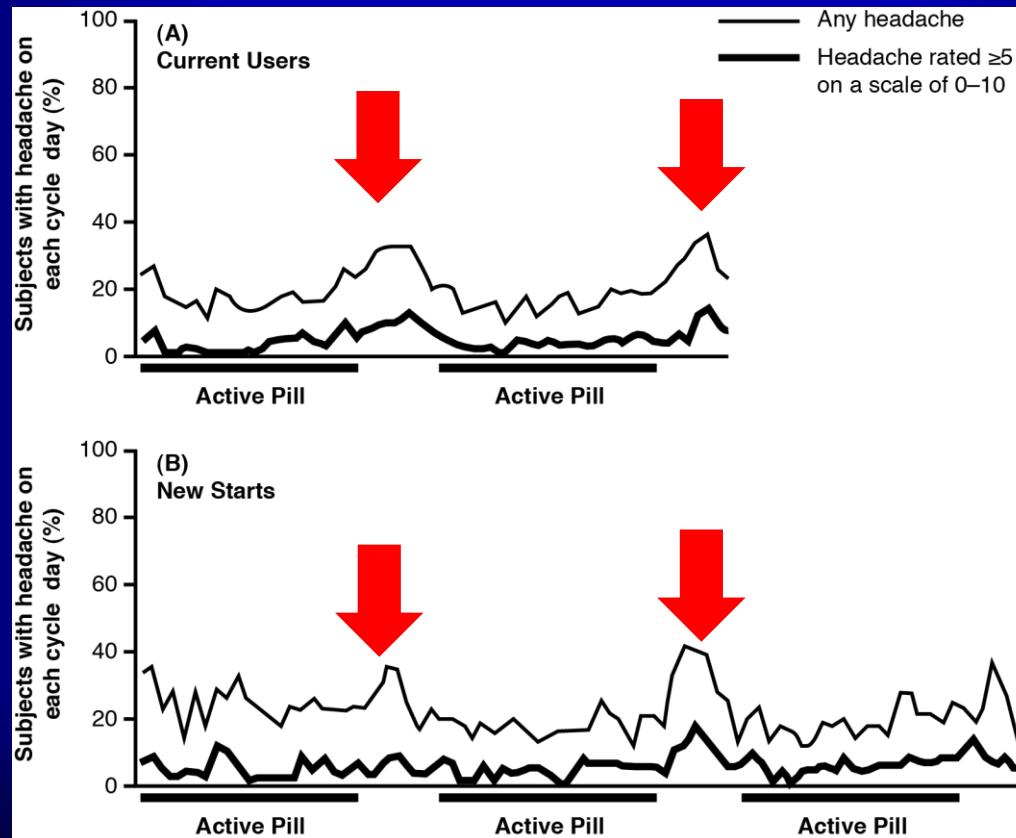
Relationship of Headache to Circulating Estrogen



Fare il diario del dolore, centrato sul ciclo mestruale, per aumentare accuratezza diagnostica e terapeutica

Andamento della cefalea ciclo di una donna sintomatica

- %
- soggetti con cefalea ogni ciclo sia per le utilizzatrici (A) che per le new start(B)



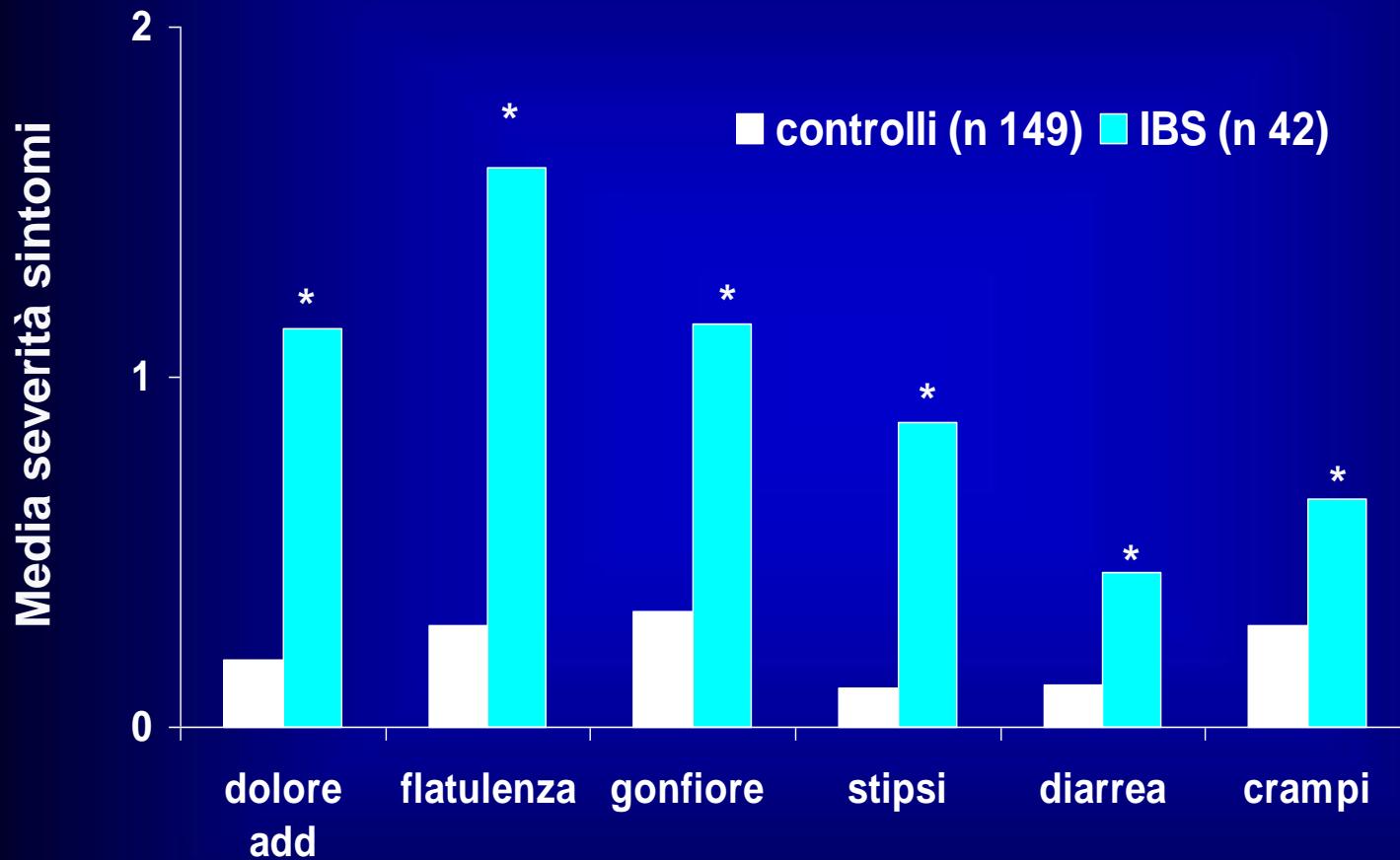
Conclusione 2

**La fluttuazione estrogenica,
che causa l'aumento di
molecole infiammatorie
precipita
disturbi dell'umore e cefalea
in soggetti predisposti**

3. Disturbi gastrointestinali associati al ciclo

**I disturbi gastrointestinali
hanno una
causa infiammatoria
potenziata dalla
fluttuazione estrogenica**

EFFETTO DELLE MESTRUAZIONI SUI SINTOMI DIGESTIVI IN DONNE CON E SENZA IBS



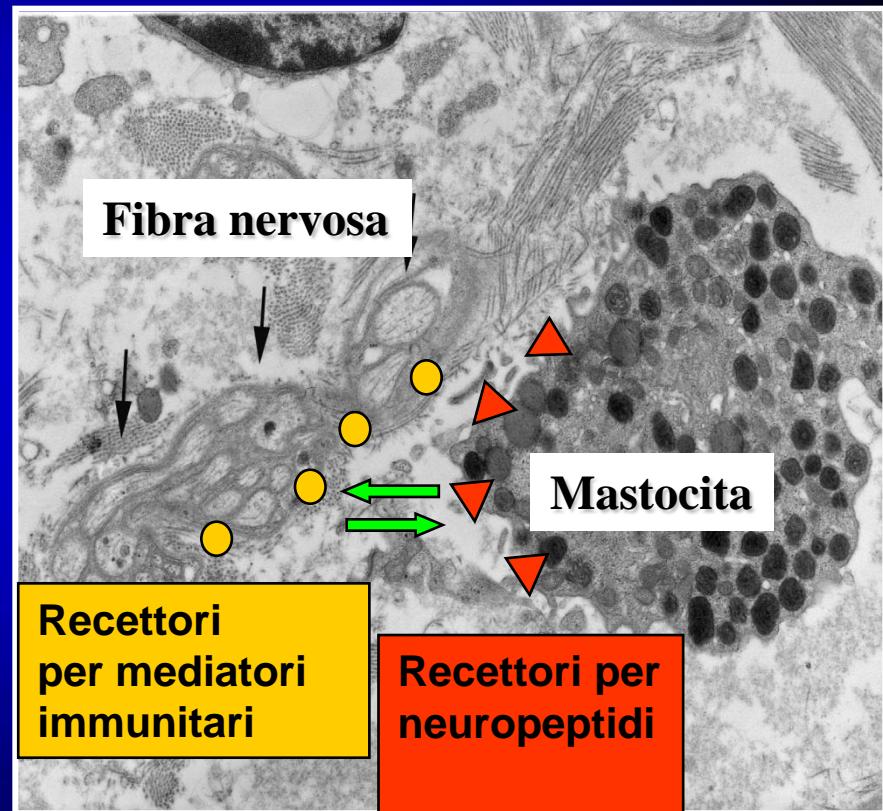
Heitkemper et al, Am J GE 2003; 98:420-430

* p<0.001 vs controls

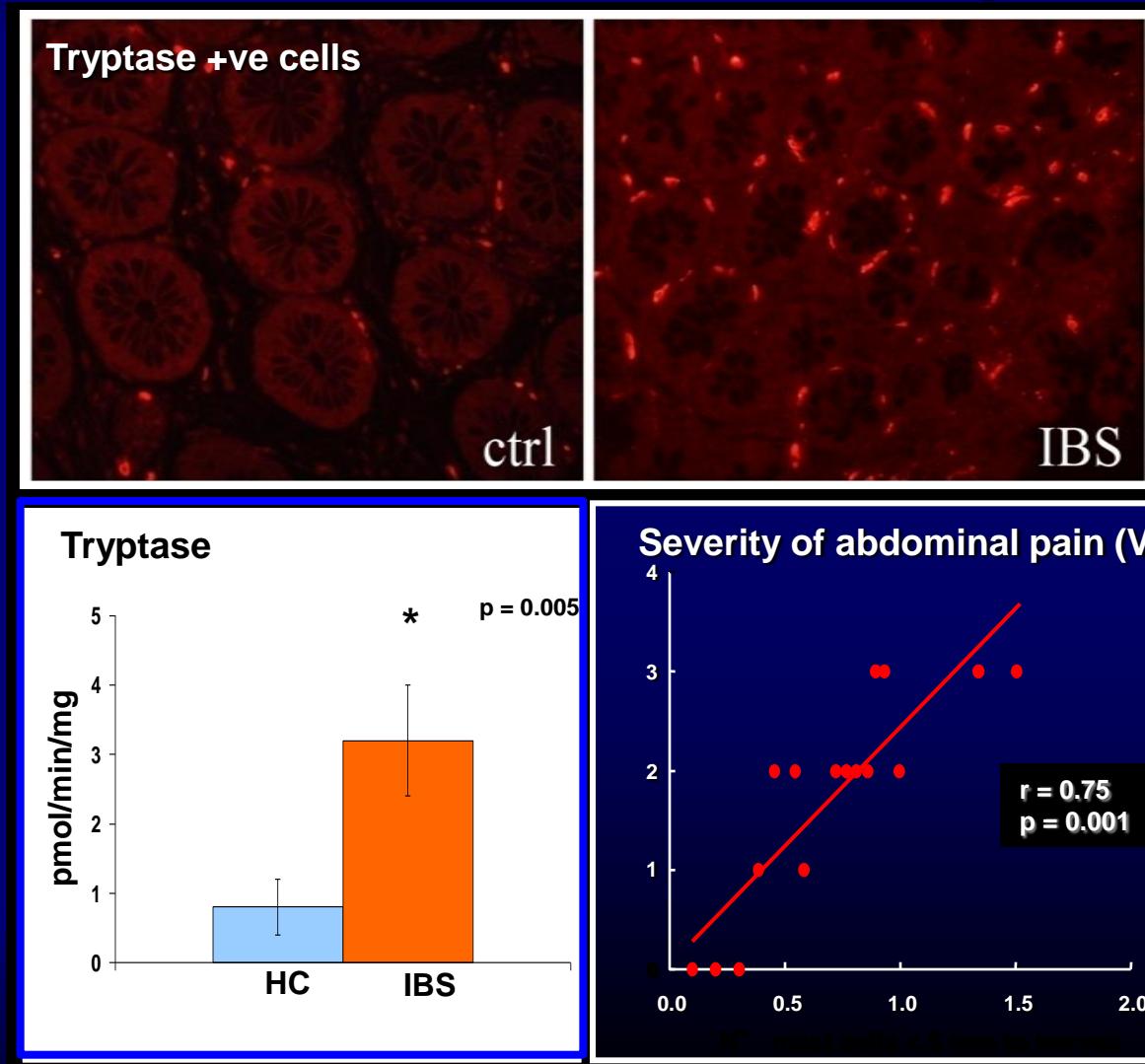
Cortesia di V. Stanghellini, 2011
Cortesia di V. Stanghellini, 2012

Interazioni tra fibre nervose e cellule immunitarie nell'intestino

- L'intestino è l'organo immunocompetente più importante del corpo
- È riccamente innervato dal Sistema Nervoso Enterico (ENS)
- Le cellule immunitarie, come i mastociti, possiedono recettori per i neurotrasmettitori
- Le fibre nervose possiedono recettori per i mediatori immunitari
- Esiste un intenso dialogo («cross-talk») funzionale tra sistema nervoso e sistema immunitario



Activated mast cells in close proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in IBS



Cortesia di V. Stanghellini, 2011

Barbara et al, Gastroenterology 2004

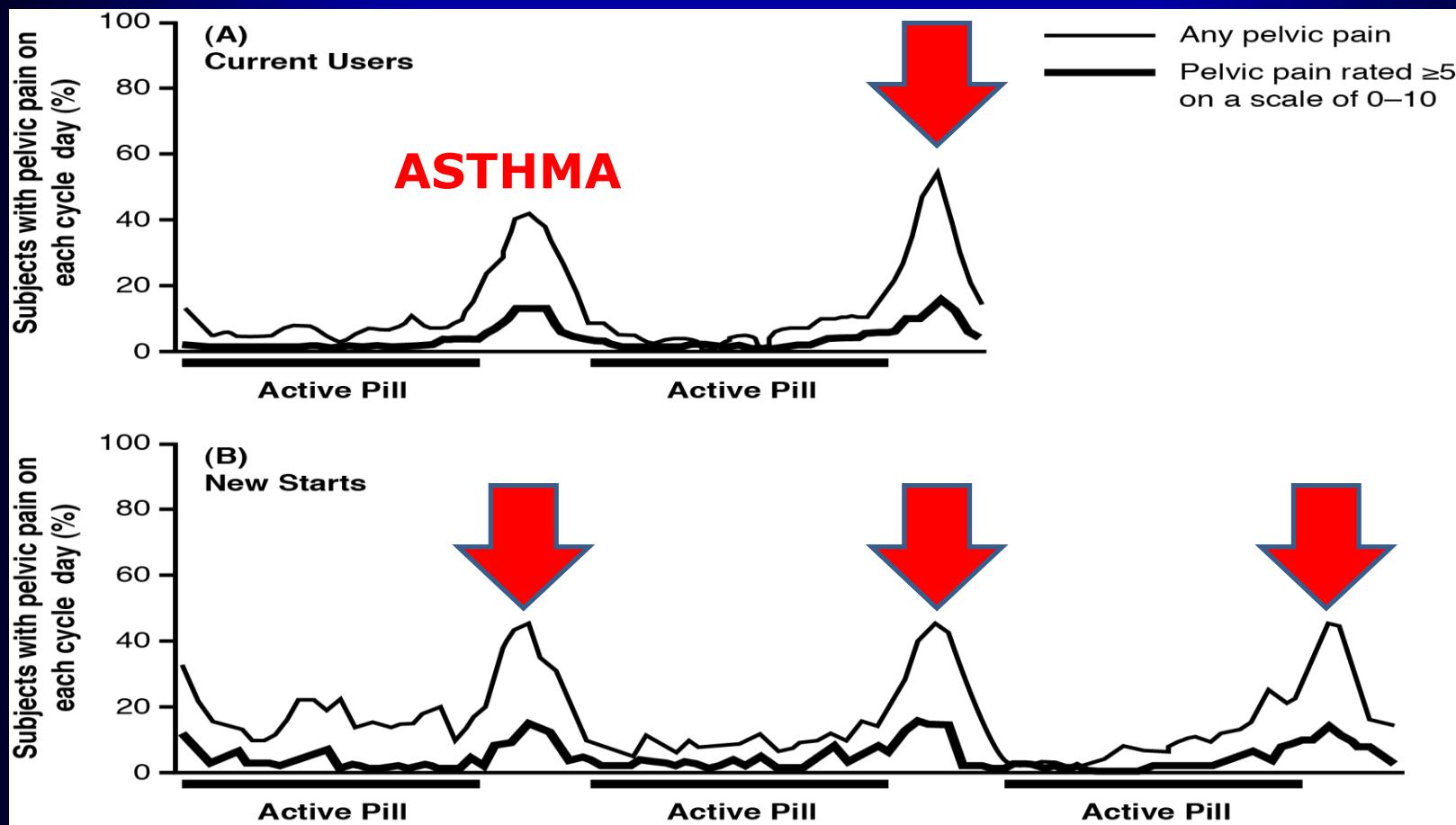
Conclusione 3

**La fluttuazione estrogenica mestruale,
associata ad aumento di
molecole infiammatorie
precipita
i disturbi gastrointestinali
in soggetti predisposti**

4. Disturbi ASMATICI associati al ciclo

**I disturbi ASMATICI hanno
una causa infiammatoria
potenziata dalla
fluttuazione estrogenica
che fa degranulare
mastociti ed eosinofili**

ASTHMA and Pelvic Pain in a symptomatic woman



PREMENSTRUAL ASTHMA AS AN EMERGENCY

- PMA is related to increases in asthma-related Emergency Department (ED) visits, hospitalizations, intensive care unit admissions, and fatal events.

ED visits occur more commonly among women in the

- ❖ preovulatory (28%) and
- ❖ perimenstrual (27%) phases
($p = 0.004$).

Dai SINTOMI MESTRUALI alla TERAPIA

I sintomi mestruali sono causati dalla fluttuazione di estrogeni e progesterone

Si ACCENTUANO IN PREMENOPAUSA con comparsa di nuovi sintomi, come le prime vampate, l'insonnia, le tachicardie notturne, i dolori articolari, l'aumento di peso

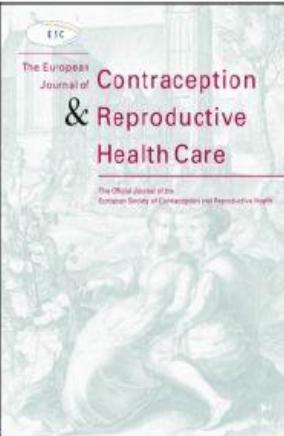
Strategies to reduce Menstrual Symptoms

Reduce:

- ❖ hormonal fluctuations
- ❖ hormone free interval (HFI)
- ❖ the number of periods
- ❖ inflammation

**MENSTRUAL
«Whisper»
or «Silence»**

**SYMPTOMS
«SILENCE**



The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care

ISSN: 1362-5187 (Print) 1473-0782 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iejc20>

The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval

Alessandra Graiottin

To cite this article: Alessandra Graiottin (2015): The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care

Regimen is key!

Available at www.alessandragraiottin.it

SHORTER HFI = HIGHER CONTRACEPTIVE EFFICACY

**The European Journal of Contraception &
Reproductive Health Care, 22:1, 17-23, 2017**

Fertility and combined oral contraceptives –
unintended pregnancies and planned
pregnancies following oral contraceptive use
results from the INAS-SCORE study

Clare Barnett, Christine Hagemann, Jürgen

Dinger, Thai Do Minh & Klaas Heinemann

SHORTER HFI = HIGHEST CONTRACEPTIVE EFFICACY

50,203 COC users were followed for 105,761 woman-years (WY). There were 677 unintended pregnancies reported: 451 in the USA and 226 in Europe. The **contraceptive failure rate**

in Europe was **0.5 events/100 WY** (95% CI: 0.4–0.5) and in the USA **1.9 events/100 WY** (95% CI: 1.7–2.1).

DNG/EV showed lower contraceptive failure rates compared to the comparators:

- ❖ **0.9% DNG/EV**
- ❖ **2.1% oCOC**
- ❖ **2.8% LNG, after 4 years.**

Barnett et Al. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 22:1, 17-23, 2017

THE SHORTER THE BETTER

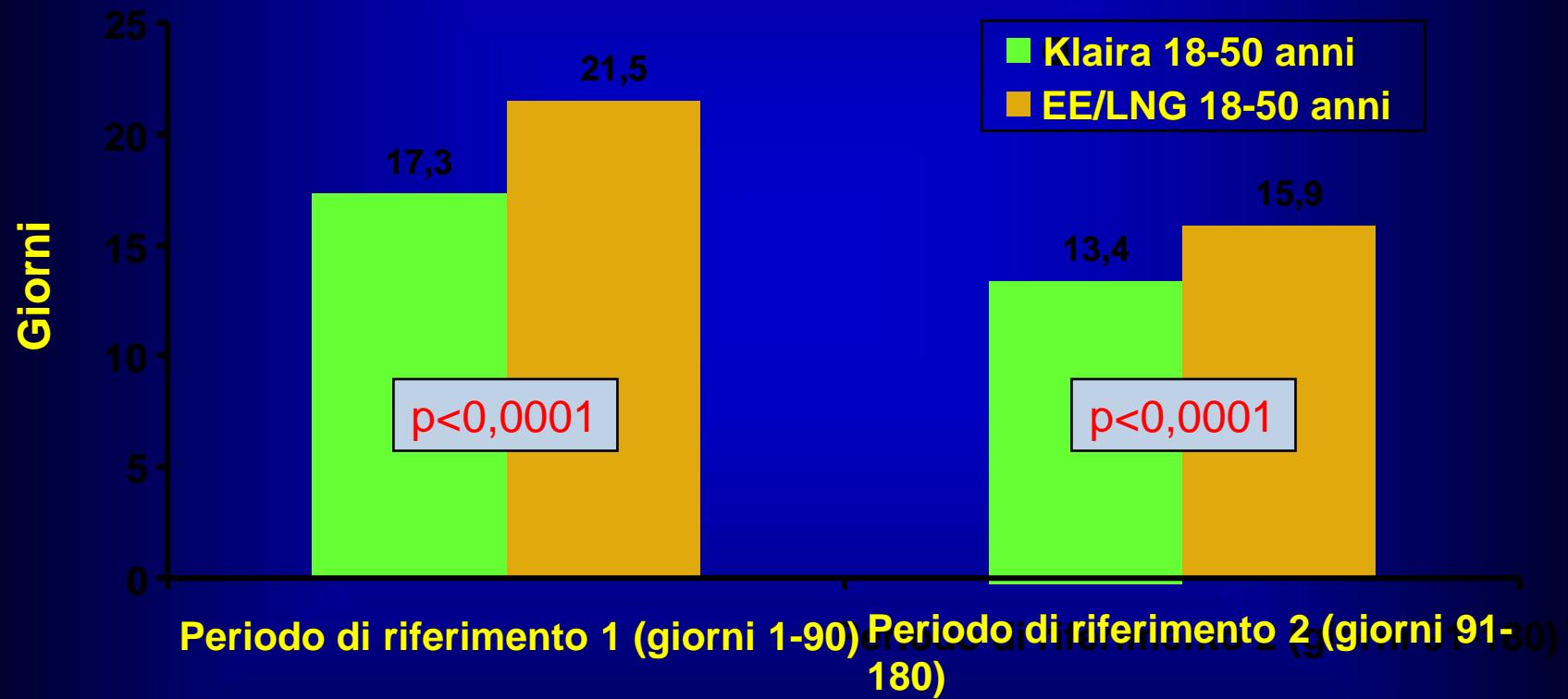
**From ADOLESCENCE to MENOPAUSE
E2V/DNG pill shows the HIGHEST
CONTRACEPTIVE EFFICACY**

**while offering the most
significant REDUCTION in
MENSTRUAL RELATED
SYMPTOMS**

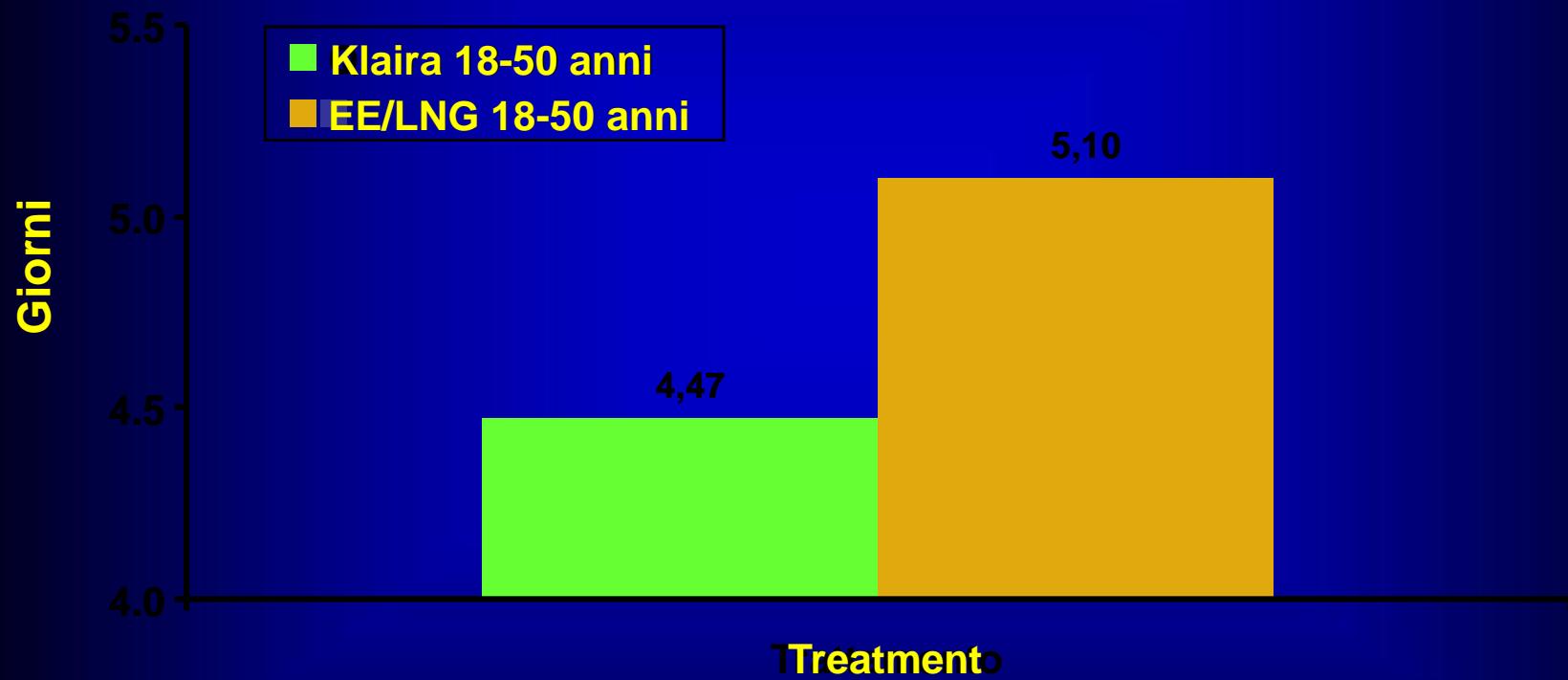
Question 2

**Does the HFI
reduction
from 7 to 2 days
reduce
menstrual symptoms ?**

DAYS OF BLEEDING/SPOTTING



Mean duration of bleeding episodes at suspension



Iron metabolism

Adjusted mean change at day 196	E ₂ V/DNG	Placebo	P-value
Hematocrite (%)	N = 136 +1.5	N = 76 -0.05	p<0.01
Ferritine (ng/mL)	N = 137 +8.6	N = 77 -0.4	p<0.01
Hemoglobin (g/dL)	N = 137 +0.7	N = 76 +0.05	p<0.0001

Fraser et al., abstract and oral presentation held on 06 October 2009
at FIGO meeting, Capetown

Effect E2V/DNG vs EE/LNG on menstrual symptoms associated to HFI

Europe, Asia, and Latin America (HARMONY II)

Rational

- Reduced HFI: 2 days vs 7 days HFI
- Stable levels of estradiol in all 28 days

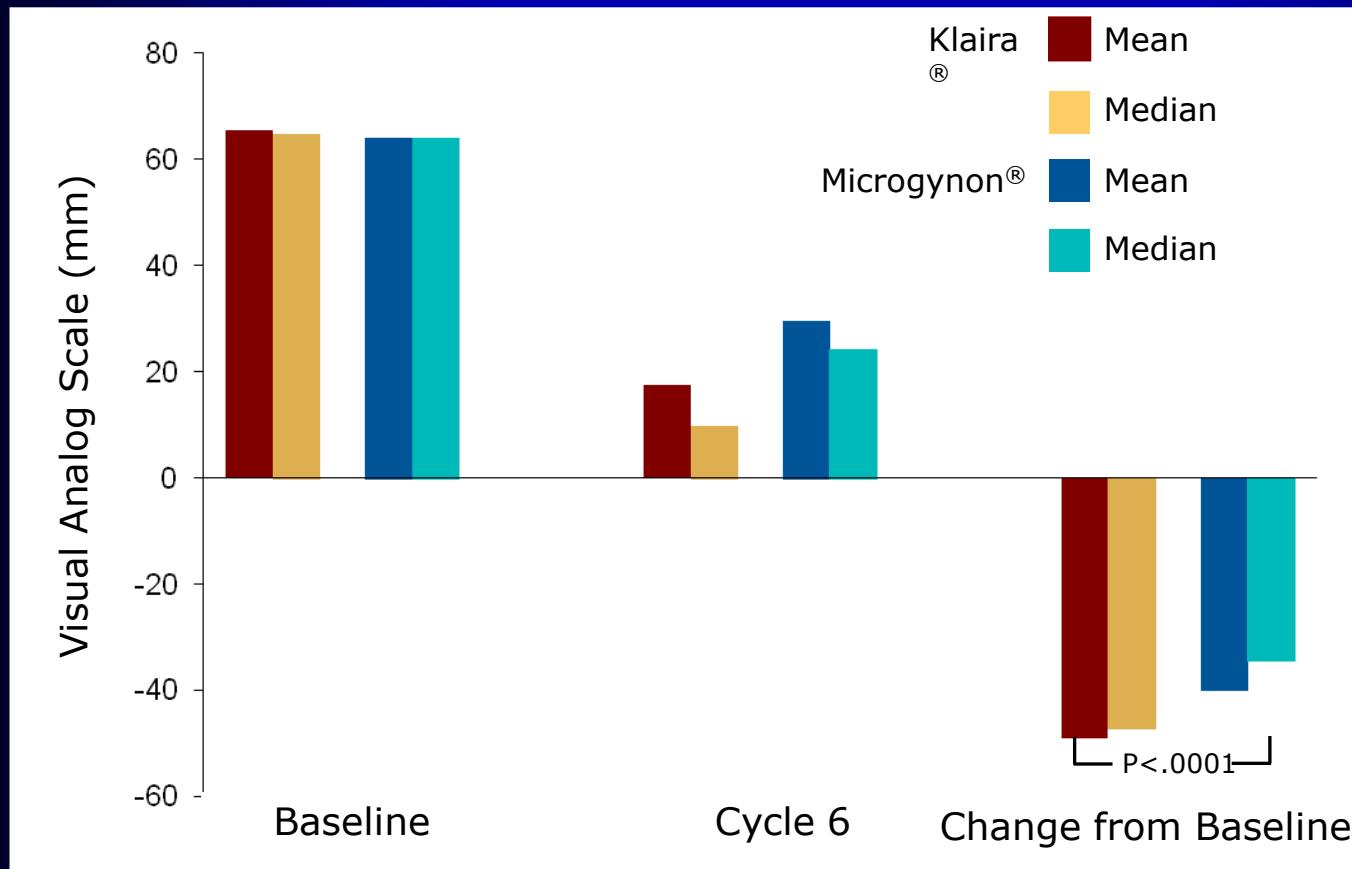
Goal

**To show the SUPERIORITY of 2 days
HFI vs 7 on HEADACHE and CPP
in 750 women during 6 months of
treatment**

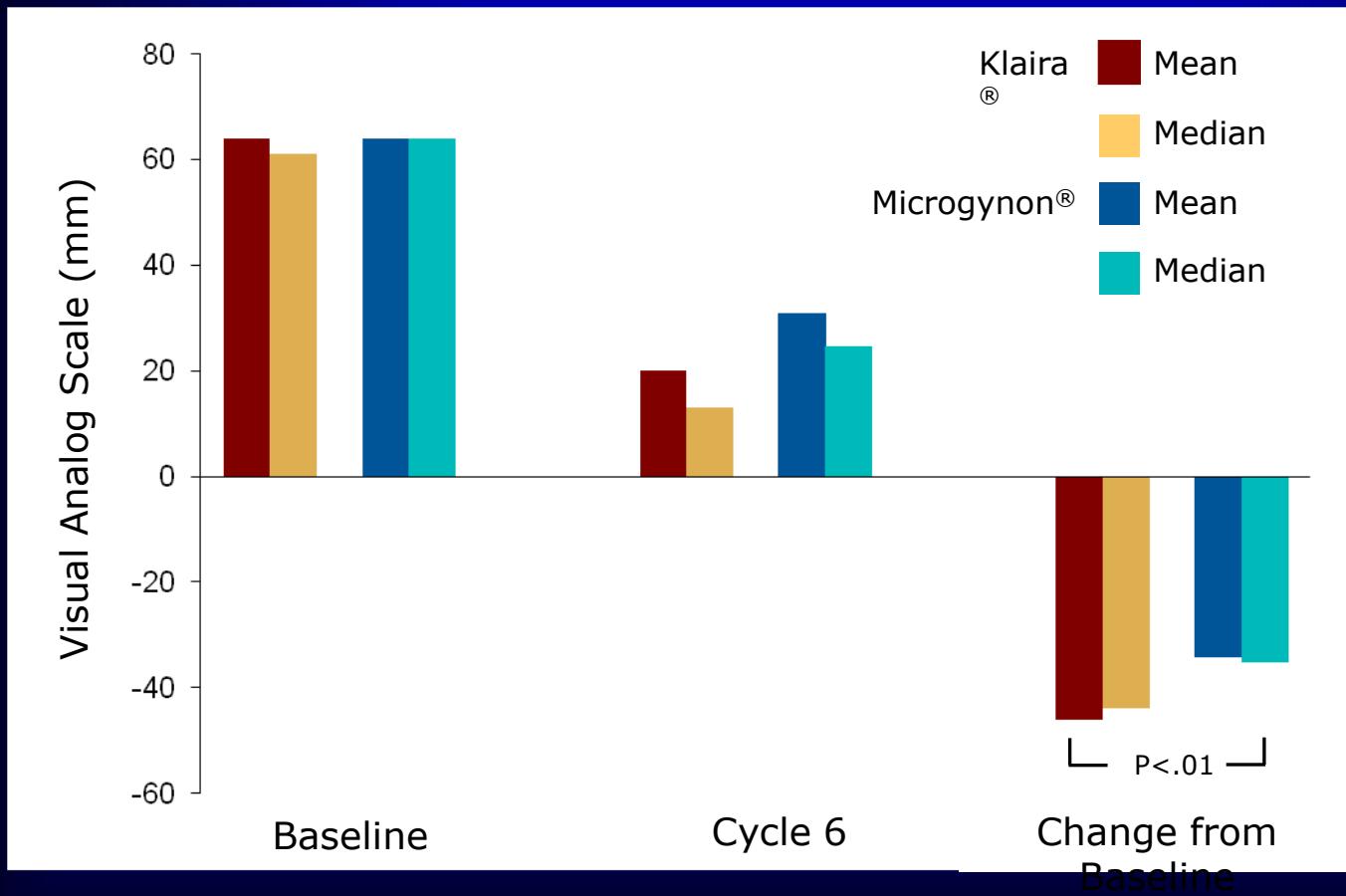
Zeun et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009;14:221-32.

Results HARMONY II

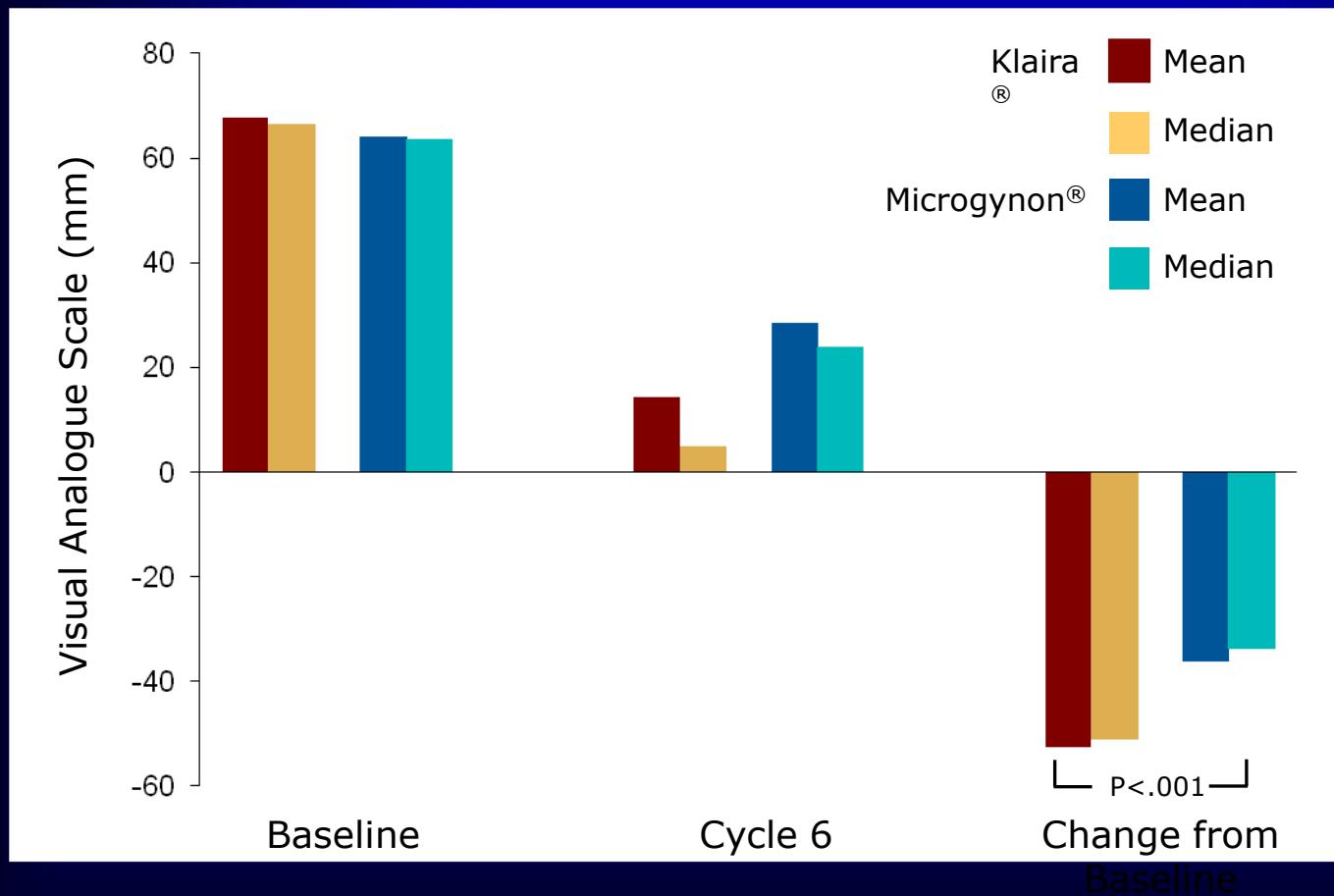
- **More significant reduction of Headache and CPP with E2V/DNG vs EE/LNG between the 22nd and 28th day**



HARMONY II Headache

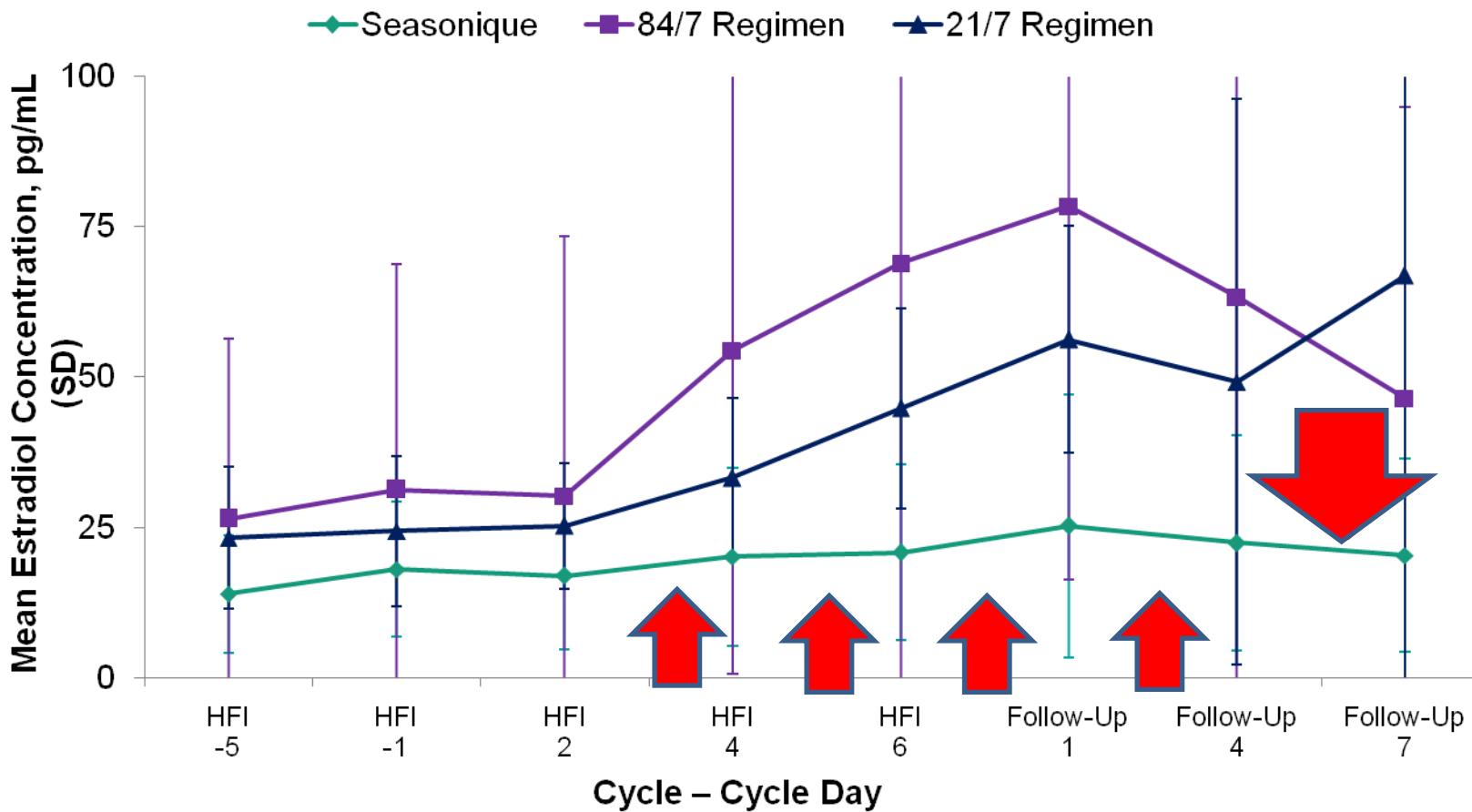


HARMONY II Pelvic pain



«EXTENDED REGIMEN»

Only with EE / levonorgestrel the mean E2 concentration remains low during the HFI



Take home message 1.

Stable levels of estradiol and progestins



Gratiottin A. "The shorter, the better": a review of the evidence for a shorter contraception hormone-free interval European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2015 Aug 20:1-13.

Conclusione 2

Stili di vita sani possono modulare i sintomi mestruali, ancor piu' se premenopausali

Quando i sintomi premestruali e mestruali, sono esasperati in premenopausa, la prima strategia è ridurre le fluttuazioni ormonali e, in caso di contraccezione, ridurre l'intervallo libero da ormoni preferendo pillole con estradiolo naturale

Strategie terapeutiche

**STILI
DI VITA
SANI**

**Terapia
personalizzata**

Ridurre il
fuoco
biochimico
con terapie
ormonali

Ridurre i sintomi
premenopausali
con fitoterapia,
come gli estratti
di polline e
pistillo, se
desiderata



Grazie per l'attenzione

We talk a lot about
evidence-based practice,
but we need more
practice-based-evidence
@ckemmerer