

# Strategie di contraccezione ormonale nella paziente con cefalea

Erica Terreno<sup>1</sup>, Silvia Martella<sup>1</sup>, Grazia Sances<sup>2,3</sup>, Cristina Tassorelli<sup>2,3</sup>, David Bosoni<sup>1</sup>, Cristina Vetrano<sup>1</sup>,  
Ellis Martini<sup>1</sup>, Rossella E. Nappi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>CENTRO DI RICERCA PER LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA  
E MENOPAUSA, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA, IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA,

<sup>2</sup>CENTRO DI RICERCA DELLE SCIENZE DELLE CEFALIE E UNITÀ DELLE CEFALIE, IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO,

<sup>3</sup>CONSORZIO INTERUNIVERSITARIO PER I DISORDINI ADATTATIVI E IL DOLORE CEFALICO (UCADH), UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA.

## ABSTRACT

{ITA} La scelta contraccettiva ottimale per una paziente con cefalea non può prescindere dalla conoscenza di quelli che sono i principali meccanismi patogenetici implicati nella genesi della crisi di dolore cefalico e deve comprendere un'adeguata valutazione preliminare dei possibili fattori di rischio associati alla patologia di base, nonché delle possibili comorbidità spesso presenti. Inoltre, è fondamentale distinguere tra le cefalee indotte dalla deprivazione estrogenica, come si verifica nella pausa di sospensione di una contraccezione estro-progestinica, e la cefalea indotta dall'uso di ormoni esogeni che peggiora o compare nel corso dei primi tre mesi di utilizzo di una preparazione ormonale. I più recenti sviluppi farmacologici nell'ambito della contraccezione ormonale consentono una scelta che non è soltanto contraccettiva, ma che può avere anche implicazioni terapeutiche sul versante di talune forme di cefalea.

{ENG} The optimal contraceptive choice for a patient who suffers from headache should be based on the knowledge of the main etiopathogenetic mechanisms involved in the occurrence of head pain in women. Before prescribing contraceptive hormones it is, then, crucial to evaluate all the possible risk factors associated with headache, and the other relevant comorbidities. In addition, it is important to differentiate the so-called estrogen-withdrawal headache, in which head pain occurs during the hormone-free interval of combined hormonal contraception, from exogenous hormone-induced headache which refers to the onset of new head pain or the exacerbation of previously existing headaches within the first 3 months of starting hormonal therapy. The latest pharmacological advances in hormonal contraception may allow a wide choice, not only for contraceptive purpose but also for the therapeutic management of some headaches.

*Il cervello è più esteso del cielo  
Perché, mettiti fianco a fianco,  
L'uno l'altro conterrà  
Con facilità, e te, in aggiunta.  
Il cervello è più profondo del mare  
Perché, tienili, Azzurro contro Azzurro  
L'uno l'altro assorbirà,  
Come le spugne, i secchi assorbono.  
Il Cervello ha giusto il peso di Dio  
Perché, soppesali, libbra per libbra  
Ed essi differiranno, se differiranno,  
Come la sillaba dal suono.  
Poemi - Emily Dickinson (1830-1886)*

*The Brain is wider than the Sky  
For put them side by side  
The one the other will contain  
With ease and You beside  
The Brain is deeper than the sea  
For hold them Blue to Blue  
The one the other will absorb  
As Sponges Buckets do  
The Brain is just the weight of God  
For Heft them Pound for Pound  
And they will differ if they do  
As Syllable from Sound  
Poems - Emily Dickinson (1830-1886)*

bico [3,4]. Le interferenze della contraccezione ormonale con tali meccanismi si basano sulla sua capacità di inibire i meccanismi di feed-back dell'asse riproduttivo ipotalamo-ipofisario. Se da un lato, dunque, è esperienza comune nella pratica clinica riscontrare la cefalea come frequente effetto collaterale della contraccezione ormonale, dall'altro sempre più spesso la scelta contraccettiva può rappresentare una valida opzione nella gestione di alcune forme di cefalea primaria, particolarmente sensibili alle fluttuazioni ormonali [5]. Sarebbe, pertanto, auspicabile che, in casi selezionati, si potesse arrivare ad una gestione multidisciplinare, nell'ottica di una sinergia tra l'esperto di cefalee ed il ginecologo al fine di ottimizzare i benefici di un trattamento ormonale, talora necessario anche a fini terapeutici riproduttivi, e di minimizzare gli eventuali rischi – in particolare sul versante vascolare – che la scelta contraccettiva può comportare nella paziente con cefalea [6]. A tal proposito, è importante ricordare come talune patologie ginecologiche, per esempio l'endometriosi e i flussi mestruali abbondanti, condividano aspetti epidemiologici comuni con una forma di cefalea molto frequente quale l'emigrania [7,8]. È fondamentale che il ginecologo sia, dunque, edotto sulle differenti forme di cefalea, al fine di operare la scelta contraccettiva migliore in termini di efficacia, sicurezza e tollerabilità, sulla base delle caratteristiche anamnestiche e cliniche della donna.

## INTRODUZIONE

La cefalea è una malattia di genere con una prevalenza nel sesso femminile di 3:1 [1]. Nelle sue molteplici espressioni cliniche, è una patologia cronica caratterizzata dal sintomo dolore, alla cui patogenesi concorrono fattori neuroendocrini, neuro-vascolari, psico-cognitivi ed ambientali [2].

Le fluttuazioni cicliche degli steroidi sessuali nella donna rivestono un ruolo chiave modulando la trasmissione e la percezione del dolore, soprattutto a livello corticale ed ipotalamo-lim-

## LE PRINCIPALI FORME DI CEFALEA

**C**on il termine di cefalea si designa un dolore localizzato al capo, provocato dalla stimolazione diretta o indiretta, di strutture intracraniche sensibili al dolore. Si tratta di un sintomo aspecifico che può essere associato a numerose patologie neurologiche ed internistiche. Pertanto, è prioritaria una prima distinzione tra cefalee primarie e secondarie, sintomo - queste ultime - di una patologia sottostante specifica di varia natura (vascolare, infettiva, infiammatoria, tossica, metabolica). Al contrario, le cefalee primarie non riconoscono alcuna causa organica e si manifestano con accessi dolorosi variabili in termini di periodicità e frequenza, ma con caratteristiche cliniche costanti nel tempo [9].

La classificazione delle cefalee si basa sulla International Classification of Headache Disorders – III Edizione (ICHD-III beta) che identifica 14 gruppi distinti di cefalee: i primi 4 si riferiscono alle forme primarie, i gruppi 5-12 alle cefalee secondarie ed i gruppi 13-14 alle nevralgie craniche e ai dolori facciali centrali o primari. L'ICHD-III è provvista inoltre di un'appendice in cui vengono collocate le forme di cefalea in attesa di un più preciso inquadramento diagnostico (Tabella 1) [10].

### *Emicrania*

L'emicrania è una cefalea primaria episodica caratterizzata dalla combinazione di sintomi neurologici, gastrointestinali e neurovegetativi. Si calcola che ne soffre in maniera ricorrente oltre il 20% della popolazione femminile, con prevalenza fra la terza e la quinta decade di vita. L'età di insorgenza delle crisi emicraniche è quella giovane-adulta, mentre nel 30% dei casi le prime crisi si presentano nella prima decade di vita. La forma di emicrania più frequente è rappresentata dall'emicrania senz'aura, più rara è invece l'emicrania con aura, caratterizzata da sintomi neurologici che s'instaurano nel giro di alcuni minuti e durano non più di 60 minuti. La cefalea insorge successivamente, talora dopo un intervallo libero, ma può anche non presentarsi (aura sine hemicrania). L'aura è più frequentemente di tipo visivo e consiste in spettri di fortificazione o scotomi negativi che migrano dalla periferia al centro del campo visivo. Tali disturbi visivi in alcune pazienti sono seguiti da anomalie sensitive, motorie e del linguaggio [11,12].

L'emicrania si manifesta generalmente con una frequenza media di 1-3 attacchi al mese, di durata variabile da alcune ore a tutto il giorno, fino a 3 giorni. Gli attacchi sono intermittenti e, fra l'uno e l'altro, la paziente torna ad uno stato di completo benessere. Nello schema classico dell'attacco emicranico molti soggetti sono in grado di identificare alcuni sintomi premonitori detti prodromi, che precedono il dolore anche di diverse ore. A questi fa seguito la fase algica che si manifesta tipicamente con una fase in crescendo, un'acme che si associa alla maggiore intensità dei sintomi gastro-intestinali (nausea, vomito) e vegetativi (fono-fotofobia) ed una fase di risoluzione, che può essere seguita da completo benessere o, più spesso, da sintomi detti postdromici post-critici, quali astenia e difficoltà a concentrarsi. Il dolore è spesso unilaterale e localizzato, tende poi ad estendersi più o meno rapidamente a tutto l'emicranio corrispondente e, talvolta, anche al controlaterale. È di tipo pulsante e generalmente così intenso da inibire parzialmente

<b>Cefalee Primarie</b>	
1	Emicrania
2	Cefalea di tipo tensivo
3	Cefalea a grappolo e altre cefalalgie autonomico-trigeminali
4	Altre cefalee primarie
<b>Cefalee Secondarie</b>	
5	Cefalea attribuita a trauma cranico e/o cervicale
6	Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali
7	Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari
8	Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
9	Cefalea attribuita a infezione
10	Cefalea attribuita a disturbi dell'omeostasi
11	Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche
12	Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico
<b>Nevralgie craniche e dolori facciali centrali o primari e altre cefalee</b>	
13	Nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale
14	Altre cefalee, nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale o primari
<b>Appendice</b>	

Tabella 1. Classificazione delle cefalee secondo la ICHD-III

o totalmente il regolare svolgimento delle attività quotidiane. Sono spesso identificabili dei fattori scatenanti l'attacco emicranico definiti triggers, che possono avere diversa natura, ormonale, psicologica, alimentare, climatica, etc. (Tabella 2). A seconda dell'intensità del dolore e della gravità dei sintomi associati, gli attacchi sono definiti lievi o non disabilitanti, moderati o parzialmente disabilitanti oppure forti, qualora risultino completamente disabilitanti. La frequenza mensile delle crisi permette di identificare forme a bassa frequenza ( $\leq 2$  crisi/mese), a media frequenza (3-5 crisi/mese) e forme ad alta frequenza (6 crisi/mese) [9,10]. La storia naturale dell'emicrania con aura e senza aura è fortemente influenzata dai principali eventi riproduttivi femminili: menarca, ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa e dalle manipolazioni ormonali, sia sul versante contraccettivo che su quello della terapia della menopausa [1,6]. L'emicrania è una malattia complessa, non soltanto perché si manifesta in modo eterogeneo nell'arco della vita, ma soprattutto perché si associa ad un comune terreno di vulnerabilità con altri stati patologici (disturbi del tono dell'umore, ipertensione arteriosa, stroke, epilessia, ecc), spesso presenti nell'anamnesi familiare della paziente, la cui presentazione clinica può essere concomitante, precedente o conseguente alla cefalea stessa, a seconda dei casi [2].

La storia naturale dell'emicrania con aura e senza aura è fortemente influenzata dai principali eventi riproduttivi femminili: menarca, ciclo mestruale, gravidanza, allattamento, menopausa e dalle manipolazioni ormonali, sia sul versante contraccettivo che su quello della terapia della menopausa [1,6]. L'emicrania è una malattia complessa, non soltanto perché si manifesta in modo eterogeneo nell'arco della vita, ma soprattutto perché si associa ad un comune terreno di vulnerabilità con altri stati

	<b>Emicrania senz'aura</b>	<b>Emicrania con aura</b>
<b>Durata dolore (in assenza di trattamento)</b>	4 e 72 ore	4 e 72 ore (oppure no dolore)
<b>Caratteristiche dolore (almeno 2)</b>	Unilaterale, pulsante, intensità medio-severa, peggiora con attività fisica	- emicrania - cefalea non emicranica - cefalea assente
<b>Sintomi associati (almeno 1)</b>	Nausea, vomito, fono-/fotofobia	Nausea, vomito, fono-/fotofobia
<b>Sintomi neurologici focali</b>	assenti	Precedono la cefalea, si sviluppano gradualmente in 5-20 min e durano per < 60 min
<b>Trigger</b>	Cambiamenti ormonali, comportamentali, alimentari, climatici, alterazioni ritmo sonno-veglia, condizioni mediche (es. febbre)	Cambiamenti ormonali, comportamentali, alimentari, climatici, alterazioni ritmo sonno-veglia, condizioni mediche (es. febbre)
<b>Sintomi premonitori (≤ 48 prime dell'attacco)</b>	astenia, difficoltà di concentrazione, rigidità del rachide cervicale, foto-/fonofobia, nausea, visione offuscata, sbadigli, pallore	astenia, difficoltà di concentrazione, rigidità del rachide cervicale, foto-/fonofobia, nausea, visione offuscata, sbadigli, pallore

Tabella 2. Caratteristiche delle crisi di emicrania senz'aura ed emicrania con aura

patologici (disturbi del tono dell'umore, ipertensione arteriosa, stroke, epilessia, ecc), spesso presenti nell'anamnesi familiare della paziente, la cui presentazione clinica può essere concomitante, precedente o conseguente alla cefalea stessa, a seconda dei casi [2].

#### *Cefalea tensiva*

La cefalea tensiva rappresenta la forma di cefalea a maggior impatto socio-economico, con una prevalenza che sfiora quasi il 90% nel sesso femminile. Episodica nella maggioranza dei casi, si manifesta in forma cronica soltanto nel 3% della popolazione generale [13]. Mentre la forma episodica è sintomo di un aumento delle afferenze nocicettive delle strutture mio-fasciali (ad esempio sforzi o posture fisse prolungate), al contrario la forma cronica è una malattia che si autoperpetua ed è sostenuta da modificazioni funzionali del sistema nervoso centrale rinforzate, soprattutto, da fattori psico-affettivi. La cefalea tensiva episodica è caratterizzata da dolore di intensità moderata, di solito bilaterale, non pulsante, ma avvertito come una pressione. A differenza del dolore emicranico, non viene esacerbato dall'attività fisica e non è totalmente invalidante. La forma cronica può associarsi a sindrome da fatica cronica e/o stati ansioso-depressivi. Non è raro che cefalea tensiva ed emicrania coesistano, delineando quadri clinici di più difficile inquadramento diagnostico [9,14,15].

#### *Cefalea a grappolo*

La cefalea a grappolo è molto più rara della due forme precedenti, manifestandosi con una prevalenza dello 0,1% ed interessa principalmente il sesso maschile; tuttavia, negli ultimi anni si è registrato un aumento di prevalenza nella popolazione femminile, probabilmente a causa del nuovo stile di vita della donna. Gli attacchi, in genere di breve durata, unilaterali in regione periorbitaria, si raggruppano tipicamente in periodi di pochi giorni o alcune settimane (grappoli o cluster) con intervalli liberi tra un grappolo e l'altro che possono durare mesi o anni. Ogni accesso, estremamente doloroso, si accompagna ad alterazioni vasosecretive (lacrimazione e rinorea), che sembrano essere dovute ad una massiva scarica parasimpatica [9,16].

#### *Cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH)*

La cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH) rappresenta una condizione clinica caratterizzata da cefalea cronica (per più di

15 giorni al mese), in una paziente con emicrania e/o cefalea preesistente, che utilizza regolarmente per almeno tre mesi uno o più farmaci sintomatici. Rappresenta, pertanto, il risultato dell'interazione tra un agente terapeutico - overuse - ed una paziente suscettibile e, dunque, può essere considerata una forma secondaria all'uso eccessivo di analgesici [17-19].

#### *Emicrania mestruale e cefalea catameniale*

Quando la paziente presenta un quadro di cefalea a bassa frequenza di crisi, spesso si è di fronte ad una periodicità mestruale. A seconda che il dolore presenti caratteristiche dell'emicrania o della cefalea tensiva si parla di emicrania mestruale o di cefalea catameniale. Tali crisi sono spesso caratterizzate da un dolore severo con sintomi associati intensi, talora comorbido con la sindrome premestruale e/o la dismenorrea, spesso resistente agli analgesici e di durata anche superiore alle 72 ore (cosiddetto stato di male emicranico) [20]. L'emicrania che si presenta in relazione al ciclo mestruale viene divisa in due forme: emicrania senz'aura mestruale pura, che si verifica esclusivamente nei giorni 1±2 rispetto alla mestruazione in almeno 2 cicli su 3, ed emicrania senza aura correlata al ciclo mestruale, che contempla le crisi anche in altri periodi del ciclo, in genere però in fase pre/postmenstruale e/o periovulatoria. La cefalea correlata alle mestruazioni (catameniale) è la forma più comune ed interessa dal 40 al 70% della popolazione femminile, mentre l'emicrania mestruale pura è assai meno frequente e riguarda il 7-12% delle donne emicraniche [21,22].

#### *Cefalee secondarie: cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione*

All'interno di questa categoria diagnostica rientra la cefalea secondaria all'utilizzo di terapie estrogeno-progestiniche, siano esse contraccettive o di tipo ormonale sostitutivo [10,23]. Tuttavia, è importante distinguere tra due diverse forme di cefalea, ovvero quella indotta dall'uso di terapie estrogeno-progestiniche e quella invece da sospensione di estrogeno-progestinico (Tabella 3).

» Cefalea indotta da ormoni esogeni: l'impiego di terapie ormonali può determinare l'insorgenza de novo di cefalea in donne che in precedenza non avevano mai manifestato tale disturbo oppure l'esacerbazione di un quadro di cefalea preesistente, in termini di frequenza, intensità e/o scarsa responsività ai farmaci sintomatici.

È, inoltre, possibile che l'utilizzo di terapie ormonali determini la comparsa di sintomi neurologici (aura) in associazione al dolore cefalico. Ciò si manifesta tipicamente nei primi tre mesi di assunzione. L'esordio de novo di una forma di cefalea in corso di terapie ormonali è più frequente in donne con familiarità per emicrania e può dipendere dal grado di estrogenicità della preparazione ormonale che è la risultante della dose di estrogeno e del tipo di progestinico. In genere, entro i tre mesi dalla sospensione della terapia ormonale viene ristabilita la condizione preesistente [24].

» Cefalea da sospensione di estro-progestinico: si verifica tipicamente nell'intervallo libero da ormoni estro-progestinici, in cui si manifesta generalmente il flusso da sospensione. In particolare, la cefalea insorge dopo un periodo di almeno 3 settimane di assunzione quotidiana di estro-progestinico, entro 5 giorni dalla sua sospensione e si risolve nell'arco di 3 giorni. Essa rappresenta per così dire il corrispettivo "iatrogeno" dell'emicrania mestruale/cefalea catameniale. In entrambe le condizioni, infatti, è possibile individuare una finestra di vulnerabilità neuroendocrina in cui origina la crisi di cefalea, ossia proprio in corrispondenza della riduzione dei livelli plasmatici degli estrogeni, che può durare anche più di 72 ore ed avere caratteristiche sia tipiche della cefalea tensiva che dell'emicrania, associandosi anche ad altri sintomi di deprivazione estrogenica [25].

#### ELEMENTI BASE PER LA SCELTA CONTRACCETTIVA NELLA PAZIENTE CON CEFALEA

**L**a contraccezione ormonale combinata può essere utilizzata dalla maggior parte delle donne con cefalea, ma occorre fare maggior attenzione sul versante del rischio trombo-embolico/cardio-vascolare nelle pazienti con emicrania con aura e nelle donne con emicrania senza aura e che presentano fattori aggiuntivi di rischio per stroke (fumo, ipertensione arteriosa, obesità, diabete, dislipidemia, trombofilia, familiarità positiva), soprattutto se di età superiore ai 35 anni [26,27]. Nell'eventualità che una paziente necessiti di una contraccezione estro-progestinica, il modesto rischio vascolare correlabile alla presenza di emicrania senza aura è, in termini assoluti, molto basso in donne sane sotto i 35 anni, senza nessun altro fattore di rischio aggiuntivo, e dunque la prescrizione di una contraccezione ormonale che contenga dai 30 mcg di etinil-estradiolo in giù è adeguata e non richiede indagini supplementari. Il "famigerato" ruolo del tipo di progestinico nella

determinazione del rischio trombo-embolico [maggiore con progestinici di terza e quarta generazione (desogestrel, gestodene, drospirenone) rispetto alla seconda (levonorgestrel)] deve essere messo nella giusta prospettiva, tenendo in considerazione gli eventuali benefici extracontraccettivi derivanti dalla scelta di progestinici con differente profilo farmacologico, comprendendo anche quelli per cui non esistono dati epidemiologici di rischio su vasta scala (clormadinone acetato, dienogest) [28]. Lo stesso discorso può valere per la via di somministrazione (transdermica, vaginale). Nel caso sia necessaria una contraccezione ormonale combinata per la cura dell'acne, ad esempio a base di ciproterone acetato, essa dovrebbe essere continuata per il più breve tempo possibile per il raggiungimento della finalità terapeutica. Seppure il potenziale di rischio non sempre possa essere identificato, dal momento che dipende da fattori intrinseci ed estrinseci che influenzano la soglia individuale, nella pazienti emicraniche a maggior rischio, sopra i 35 anni, può essere giustificato un iter diagnostico più approfondito. Nell'emicrania con aura le linee-guida/criteri di eleggibilità sono categoriche e controindicano la contraccezione estro-progestinica in donne di ogni età, privilegiando la contraccezione soltanto progestinica per via orale, sottocutanea, intrauterina, nel caso sia necessaria una scelta di tipo ormonale [24,27]. A tal proposito è, però, importante ricordare che alcuni autori hanno ipotizzato recentemente che nelle donne giovani e senza fattori di rischio aggiuntivi le preparazioni contraccettive al più basso dosaggio estrogenico possono avere una finalità terapeutica sull'aura, stabilizzando la soglia centrale che può portare alla sua insorgenza [25]. L'assenza di dati sul rischio di stroke in queste categorie di pazienti così trattate induce comunque alla cautela e la eventuale scelta di utilizzare una contraccezione ormonale combinata a bassissimo dosaggio dovrebbe essere condivisa con l'esperto di cefalea, tenere conto di eventuali rischi trombofilici, ed essere riservata a donne che hanno una indicazione specifica all'uso di una terapia di tipo estro-progestinico. Nelle pazienti con emicrania senz'aura, di età maggiore di 35 anni e con fattori di rischio aggiuntivo, occorre personalizzare la scelta sulla base delle necessità extracontraccettive e del profilo di tollerabilità, privilegiando il basso dosaggio estrogenico (20 mcg, 15 mcg di etinil-estradiolo) e la contraccezione solo progestinica per via orale, sottocutanea, intrauterina, a seconda del profilo bio-psico-sociale della donna. In assenza di dati epidemiologici sul rischio trombo-embolico/cardio-vascolare dei nuovi schemi contraccettivi con estrogeno naturale (estradiolo valerato, estradiolo) in associazione ai progestinici dienogest o nomegestrolo acetato, occorre usare le medesime cautele della contraccezione a base di etinil-estradiolo, anche se la neutralità metabolica della contraccezione con estrogeni naturali orienta

	<b>Insorgenza</b>	<b>Caratteristiche</b>	<b>Comorbidità</b>	<b>Opzioni terapeutiche</b>
<b>Cefalea indotta da ormoni esogeni</b>	Entro i primi tre mesi di assunzione	Cefalea tensiva o emicrania de novo o esacerbazione di cefalea/emicrania pre-esistente	Sintomi neurologici	Sospensione della terapia ormonale/Riduzione del dosaggio
<b>Cefalea da sospensione di estro-progestinico</b>	Entro 5 giorni dalla sospensione di un estro-progestinico assunto quotidianamente per almeno 3 settimane	Cefalea tensiva o emicrania de novo o in paziente con precedente diagnosi di cefalea/emicrania	Sintomi da deprivazione estrogenica	Riduzione/Eliminazione della pausa di sospensione oppure supplementazione estrogenica della pausa di sospensione

Tabella 3. Cefalee attribuite all'uso di una sostanza o alla sua sospensione



verso la stima di un minor rischio, a fronte di numerosi benefici extra-contraccettivi [28-31].

Un elemento base importante nella pratica quotidiana prima di una prescrizione contraccettiva può essere la compilazione di un diario della cefalea, lo strumento più potente per la caratterizzazione del quadro clinico iniziale in relazione alla periodicità mestruale e per l'identificazione, nell'arco dei primi 3-6 mesi di assunzione, dell'eventuale impatto del tipo di contraccettazione ormonale sull'andamento del dolore cefalico e dei sintomi associati, oltre che sul numero e la classe farmacologica degli analgesici [32].

## INDICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA NELLA PAZIENTE CON CEFALEA

La cefalea è una patologia multifattoriale e, pertanto, non è sempre facile prevederne l'andamento nell'arco della vita riproduttiva della donna. I dati della letteratura suggeriscono che la contraccettazione ormonale esercita un impatto variabile in dipendenza di numerosi fattori che possono concorrere all'espressione clinica della cefalea e alla risposta del dolore alle terapie sintomatiche [33]. L'emicrania è una forma particolarmente sensibile agli estrogeni, sia endogeni che esogeni, e si può assistere ad una insorgenza de novo di emicrania con aura in donne precedentemente sane e di emicrania senza aura, soprattutto in presenza di familiarità [34]. Inoltre, la terapia estro-progestinica può modificare il pattern temporale di insorgenza delle crisi con una mestrualizzazione della cefalea nella pausa libera dall'assunzione di ormoni. Non esistono ancora dei criteri univoci per prevedere un peggioramento della frequenza e dell'intensità delle crisi oppure un miglioramento del quadro clinico che, in taluni casi può rimanere invariato [35], ma è certo che, al di là di forme di cefalea ad elevata frequenza di crisi e dell'emicrania con aura, la cefalea catameniale e l'emicrania senza aura non devono costituire degli elementi negativi nella prescrizione di una contraccettazione ormonale combinata, ma anzi devono stimolare la capacità del ginecologo di trovare strategie per il controllo del dolore cefalico, tenendo conto delle caratteristiche dei flussi mestruali della paziente, dei sintomi associati e delle eventuali patologie dell'apparato riproduttivo, oltre che della sensibilità individuale agli ormoni esogeni [36].

Gli enormi progressi in tema di contraccettazione ormonale (Figura 1) hanno permesso una profonda personalizzazione della scelta contraccettiva in termini di molecole, di dosaggio, di vie di somministrazione e di regimi estesi e/o flessibili, nel tentativo di garantire la miglior sicurezza e tollerabilità, preservando l'efficacia contraccettiva e, nel contempo, favorendo i benefici extra-contraccettivi sul versante della qualità di vita, della prevenzione oncologica e della salute riproduttiva. La moderna contraccettazione soltanto progestinica, inoltre, permette a molte



Figura 1 - Evoluzione delle terapie contraccettive ormonali combinate

donne una scelta contraccettiva sicura, pur in presenza di controindicazioni all'assunzione di estrogeni esogeni, mantenendo adeguati livelli di estradiolo endogeno [37-40]. Nell'insieme, dunque, il processo decisionale nella prescrizione di una contraccettazione ormonale deve tener conto di un bilancio individuale tra i rischi ed i benefici dall'adolescenza alla premenopausa [41].

Le indicazioni pratiche per una scelta personalizzata nella paziente con cefalea basate sui dati della letteratura e sulla esperienza clinica possono essere così riassunte e devono tener conto della finalità contraccettiva ed eventualmente terapeutica delle diverse formulazioni ormonali:

1. Identificare le principali caratteristiche della cefalea per distinguere tra forme tensive e forme emicraniche, individuando sempre i sintomi dell'aura, prima di una prescrizione contraccettiva estro-progestinica.
2. Valutare la relazione tra ritmo del ciclo mestruale e periodismo della cefalea in relazione ai sintomi premenstruali e mestruali e alle caratteristiche del flusso, oltre che porre attenzione al numero di farmaci sintomatici per il dolore mestruale.
3. Misurare sempre la pressione arteriosa e scoraggiare dall'abitudine al fumo.
4. Tenere conto delle eventuali terapie di profilassi nelle donne con frequenza media ed elevata delle crisi di emicrania per le potenziali interazioni farmacologiche (per esempio topiramato) [42].
5. Discontinuare l'assunzione di terapia estro-progestinica in presenza di aura e considerare l'uso di terapia soltanto progestinica [43]; in casi selezionati, laddove è necessario il raggiungimento di un obiettivo terapeutico e la contraccettazione soltanto progestinica non sia efficace o non garantisca un adeguato controllo del sanguinamento (spotting, sanguinamento da rottura), utilizzare preparati estro-progestinici a bassissimo dosaggio estrogenico, minimizzando le fluttuazioni ormonali mediante la via vaginale, meglio se in regime esteso [44].
6. Valutare la comparsa di dolore cefalico in corso di assunzione di terapia estro-progestinica e la sua periodicità in donne senza precedente storia di cefalea e/o di emicrania ed orientarsi in una scelta che tenga conto della estrogenicità che deve essere ridotta (dose di etinil-estradiolo inferiore, natura del progestinico); anche in questo caso si può proporre terapia soltanto progestinica nelle donne con emicrania senza aura, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio vascolare o di endometriosi [27,45,46].
7. Valutare il peggioramento della frequenza e dell'intensità o il cambiamento nella periodicità della cefalea in corso di assunzione di terapia estro-progestinica in donne con precedente storia di cefalea e/o di emicrania ed orientarsi verso una scelta che tenga conto della estrogenicità che può essere ridotta (per diminuire l'impatto epatico) o aumentata (per ridurre le fluttuazioni ormonali endogene), utilizzando preparati a differente contenuto estrogenico, o mediante diversa via di somministrazione (per minimizzare i picchi relativi all'assunzione giornaliera), o progestinici a differente

potenza antigonadotropica ed emivita; anche in questo caso si può proporre terapia soltanto progestinica nelle donne con emicrania senza aura, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio vascolare o di endometriosi o in presenza di sanguinamenti abbondanti [27,45,46]. Un'altra opzione possibile è rappresentata dall'utilizzo della contraccezione con estrogeno naturale per mantenere livelli quanto più costanti di estradiolo plasmatico e minimizzare le fluttuazioni nella pausa di sospensione, oltre che per ridurre significativamente il flusso mestruale come nell'associazione estradiolo valerato e dienogest, minimizzando l'impatto metabolico [47,48].

8. Documentare la presenza di cefalea da sospensione di estro-progestinico, cioè che si verifica nell'intervallo libero di assunzione del contraccettivo, orientandosi verso una scelta che riduca la pausa di assunzione, (da 7 a 4 giorni con l'etinil-estradiolo e a 4 e a 2 giorni con l'estradiolo) [47-50] o addirittura elimini la pausa, grazie all'uso della contraccezione estesa e/o flessibile, rendendo la crisi di cefalea prevedibile e dunque aggravidabile mediante una profilassi ciclica temporizzata con FANSs o triptani (farmaci di estinzione specifici delle crisi di emicrania) e minimizzando la sintomato-

logia premestruale [51-54]. In alternativa, è possibile supplementare l'intervallo libero da ormoni con basse dosi di estradiolo transdermico [55] oppure di etinil-estradiolo in una preparazione ormonale a base di levonorgestrel che propone una riduzione del numero degli episodi di sospensione all'anno ed un controllo ottimale del sanguinamento, oltre che una maggior sicurezza sul versante del rischio trombo-embolico/cardio-vascolare [56]. Tali regimi estesi trovano applicazione in tutte quelle donne che soffrono di sintomi periodici da privazione ormonale di grado severo, di dismenorrea e sindrome premestruale e necessitano di un effetto terapeutico per anemizzazione da sanguinamenti abbondanti [57].

## CONCLUSIONI

**I**l counselling contraccettivo nella donna con cefalea prevede una accurata anamnesi familiare e personale, la conoscenza delle principali forme di cefalea e dei fattori di rischio ad essa associati e la capacità di personalizzare i trattamenti estro-progestinici sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche, seguendo le linee guida e i criteri di eleggibilità per minimizzare i rischi e favorire il benessere e la qualità di vita.

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Nappi RE, Nappi G. Neuroendocrine aspects of migraine in women. *Gynecol Endocrinol* 2012;28 (Suppl 1):37-41.
2. Nappi G, Costa A, Tassorelli C, Santorelli FM. Migraine as a complex disease: heterogeneity, comorbidity and genotype-phenotype interactions. *Funct Neurol* 2000;15:87-93.
3. Nappi G, Facchinetti F, Martignoni E, Petraglia F, Manzoni GC, Sances G, Sandrini G, Genazzani AR. Endorphin patterns within the headache spectrum disorders. *Cephalalgia* 1985; 5 (Suppl 2): 201-210.
4. Facchinetti F, Martignoni E, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR. Opioid control of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis cyclically fail in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1990; 10:51-6.
5. Calhoun A. Combined Hormonal Contraceptives: Is It Time to Reassess Their Role in Migraine? *Headache* 2012;52:648-60.
6. Nappi RE, Berga SL. Migraine and reproductive life. *Handb Clin Neurol* 2010;97:303-22.
7. Ferrero S, Pretta S, Bertoldi S, Anserini P, Remorgida V, Del Sette M, Gandolfo C, Ragni N. Increased frequency of migraine among women with endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:2927-32.
8. Tietjen GE, Conway A, Utley C, Gunning WT, Herial NA. Migraine is associated with menorrhagia and endometriosis. *Headache* 2006;46:422-428.
9. Nappi G, Manzoni GC, Tassorelli C, Torelli P. *Manuale delle cefalee*. Elsevier – Masson POD, 2005.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*. 3rd Edition. *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
11. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993;33:385-9.
12. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Nappi G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000;20:701-7.
13. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7:354-61.
14. Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 786-789.
15. Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *Pain* 2014;155:2448-60.
16. Nappi G, Moskowitz MA. Cluster headache and trigeminal autonomic cephalalgias general aspects. *Handb Clin Neurol* 2010;97:387-8.
17. Saper JR, Da Silva AN. Medication Overuse Headache: History, Features, Prevention and Management Strategies. *CNS Drugs* 2013;27:867-77.
18. Cargnin S, Viana M, Sances G, Bianchi M, Ghiotto N, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S. Combined effect of common gene variants on response to drug withdrawal therapy in medication overuse headache. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1195-202.
19. Olesen J, Steiner T, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First MB, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lipton RB, Nappi G,

- Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD. Proposals for new standardized general diagnostic criteria for the secondary headaches. *Cephalalgia* 2009;29:1331-6.
20. Nappi RE, Sances G, Brundu B, Ghiotto N, Detaddei S, Biancardi C, Polatti F, Nappi G. Neuroendocrine response to the serotonin agonist M-chlorophenylpiperazine in women with menstrual status migrainosus. *Neuroendocrinology* 2003;78:52-60.
  21. Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 2014;34:280-8.
  22. MacGregor EA. Classification of perimenstrual headache: clinical relevance. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16:452-60.
  23. Loder E, Rizzoli P, Golub J. Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review. *Headache* 2007;47:329-40.
  24. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013;53:247-76.
  25. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol* 2014;27:315-24.
  26. Guidetti D, Rota E, Morelli N, Immovilli P. Migraine and stroke: "vascular" comorbidity. *Front Neurol* 2014;5:193.
  27. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain.* 2013;14:66.
  28. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008; 61:151-7.
  29. Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception.* 2010;81:8-15.
  30. Chabbert-Buffet N, Gerris J, Jamin C, Lello S, Lete I, Lobo P, Nappi RE, Pintiaux A. Toward a new concept of "natural balance" in oral estroprogestin contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:891-6.
  31. Nappi RE, Serrani M, Jensen JT. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature. *Int J Womens Health.* 2014;6:711-8.
  32. Nappi G, Jensen R, Nappi RE, Sances G, Torelli P, Olesen J. Diaries and calendars for migraine. A review. *Cephalalgia* 2006;26:905-16.
  33. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache* 2005;45:224-31.
  34. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol* 2004;3:354-61.
  35. Nappi RE, Veneroni F, Chiapparini I, Sances G, Ghiotto N, Farina C, Fignon A, Polatti F. Gonadal hormones and migraine: a tight bondage within the female brain. *Sem Headache Management* 1999;4: 11-5.
  36. Calhoun AH. Current topics and controversies in menstrual migraine. *Headache* 2012;52 (Suppl 1):8-11.
  37. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:S4-S8.
  38. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:S9-S13.
  39. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR Jr. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013;87:319-30.
  40. Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:S14-S17.
  41. Bitzer J, Amy JJ, Beerthuizen R, Birkhäuser M, Bombas T, Creinin M, Darney PD, Vicente LF, Gemzell-Danielsson K, Imthurn B, Jensen JT, Kaunitz AM, Kubba A, Lech MM, Mansour D, Merki G, Rabe T, Sedlecki K, Serfaty D, Seydoux J, Shulman LP, Sitruk-Ware R, Skouby SO, Szarewski A, Trussell J, Westhoff C. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18:143-7.
  42. Viana M, Terreno E, Goadsby PJ, Nappi RE. Topiramate for migraine prevention in fertile women: reproductive counseling is warranted. *Cephalalgia* 2014;34:1097-9.
  43. Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, Polatti F, Facchinetti F. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception.* 2011;83:223-8.
  44. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache* 2012;52:1246-53.
  45. Merki-Feld GS, Imthurn B, Langner R, Sándor PS, Gantenbein AR. Headache frequency and intensity in female migraineurs using desogestrel-only contraception: a retrospective pilot diary study. *Cephalalgia* 2013;33:340-6..
  46. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:63-8.
  47. Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, Tassorelli C, Spinillo A. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception* 2013;88:369-75.
  48. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:591-6.

49. De Leo V, Sclaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril* 2011;96:917-20.
50. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW and Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95:261-6.
51. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1142-9.
52. LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, LoCoco JM, Friedman AJ. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril* 2005;83:1875-7.
53. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007;75:444-9.
54. Coffee AL, Sulak PJ, Hill AJ, Hansen DJ, Kuehl TJ, Clark JW. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:310-7.
55. Nappi RE, Sances G, Brundu B, De Taddei S, Sommacal A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G. Estradiol supplementation modulates neuroendocrine response to M-chlorophenylpiperazine in menstrual status migrainosus triggered by oral contraception-free interval. *Hum Reprod* 2005;20:3423-8.
56. Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception* 2009;79:350-5
57. Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent innovations in oral contraception. *Semin Reprod Med.* 2010;28:140-6.