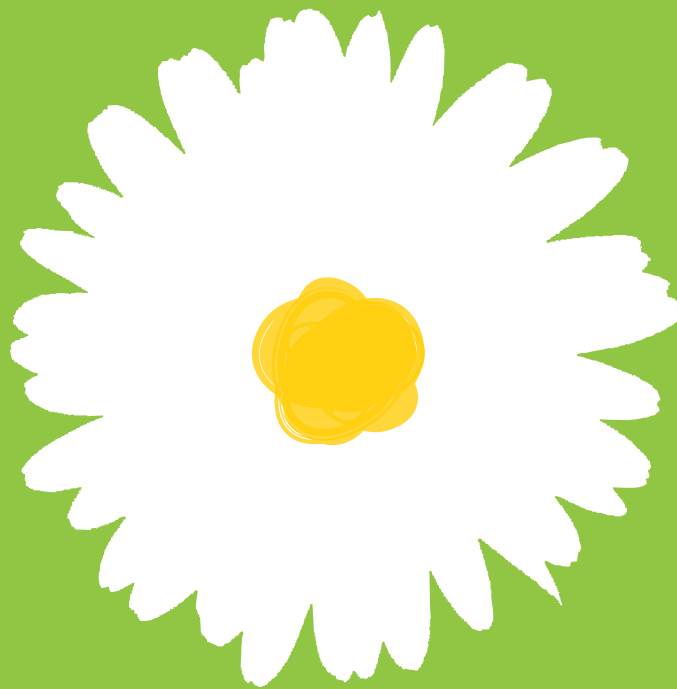




# il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie  
2015

## **Bollettino di Ginecologia Endocrinologica**

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

### **Presidente AIGE**

Prof. Andrea R. Genazzani

### **Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica**

Prof. Alessandro D. Genazzani

### **Co-Editor**

Prof. Tommaso Simoncini

### **Editorial Board**

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. LeIl

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



**Il presente libro** è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2015 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

### **Responsabile Scientifico**

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: [algen@unimo.it](mailto:algen@unimo.it)



## INDICE

1

Contracezione con solo progestinico: impianto sottocutaneo all'etonogestrel

Costantino Di Carlo

7

Strategie di contraccezione ormonale nella paziente con cefalea

Cristina Tassorelli, Cristina Vetrano, David Bosoni, Ellis Martini, Erica Terreno, Grazia Sances,  
Rossella E. Nappi, Silvia Martella

15

Il rischio cardiovascolare dalla pre alla post menopausa

Elena Cecchi, Tommaso Simoncini

21

Il dolore sessuale: dispareunia e vaginismo, neuroinfiammazione

Alessandra Graziottin, Dania Gambini

28

Clomifene citrato o inibitori dell'aromatasi per l'induzione dell'ovulazione?

Caterina Materazzo, Giovanni Battista La Sala, Stefano Palomba

# Contracezione con solo progestinico: impianto sottocutaneo all'etonogestrel

Costantino Di Carlo

DIPARTIMENTO DI NEUROSCINZE E SCIENZE DELLA RIPRODUZIONE UNIVERSITÀ DI NAPOLI FEDERICO II NAPOLI

## ABSTRACT

{ITA} I preparati contraccettivi a base di solo progestinico possono offrire alcuni vantaggi rispetto a quelli contenenti anche estrogeni. Obiettivo della nostra breve trattazione è quello di esaminare le caratteristiche comuni alla contraccezione progestinica, focalizzando l'attenzione principalmente sulla descrizione degli impianti sottocutanei, con particolare riferimento a quelli contenenti etonogestrel, che garantiscono 3 anni di efficacia. Si riportano le proprietà farmacologiche e le procedure d'inserimento, nonché le possibili strategie per il trattamento dei sanguinamenti irregolari impianto-correlati, che rappresentano una delle principali motivazioni di sospensione del trattamento.

{ENG} Progestogen-only contraceptives may provide several advantages over those containing also estrogen. Aim of our short discussion is to examine similar characteristics of progestogen-only contraceptives, focusing mainly on the description of subcutaneous implants, with particular reference to the etonogestrel releasing implant, that offers 3 years of efficacy. We report pharmacological properties and procedures for insertion, and possible strategies for treatment of implant-related irregular bleeding, one of the main reasons for treatment discontinuation.

## LA CONTRACCEZIONE ORMONALE E L'EVOLUZIONE DEI PREPARATI CON SOLO PROGESTINICO

L'azione contraccettiva dei preparati ormonali è garantita dalla capacità di questi ultimi di interferire a più livelli sulla funzione riproduttiva mediante:

- » blocco della secrezione delle gonadotropine e, conseguentemente, dell'ovulazione;
- » incremento della viscosità e della cellularità del muco cervicale;
- » alterazioni della fisiologica motilità tubarica;
- » modificazioni dell'endometrio in senso simil-deciduale.

Nelle composizioni estro-progestiniche, in merito al primo punto, si riconosce al progestinico la capacità di sopprimere la secrezione di ormone luteinizzante (LH), inibendo in tal modo l'ovulazione; la componente estrogenica agisce, invece, riducendo la secrezione ipofisaria di ormone follicolo-stimolante (FSH) e ostacolando conseguentemente la selezione e la comparsa del follicolo dominante. I restanti due meccanismi di azione sono principalmente da attribuire alla componente progestinica.

La sempre più insistente richiesta di far fronte alle esigenze contraccettive di un numero crescente di utenti ha spinto la ricerca farmacologica alla formulazione di combinazioni ormonali contenenti dosaggi della componente estrogenica progressivamente più bassi, determinando un più favorevole impatto dei contraccettivi combinati sull'assetto metabolico e

cardiovascolare. L'utilizzo di dosi minori dell'estrogeno è stato reso possibile grazie alla disponibilità di molecole progestiniche ad elevata attività antigonadotropa. Conseguenza più immediata della progressiva riduzione del dosaggio della componente estrogenica è rappresentato da un minor controllo del ciclo mestruale, con comparsa di spotting e/o sanguinamenti irregolari. Il tentativo di non superare il livello soglia di accettabilità determinato da tali effetti non desiderati e l'obiettivo di eliminare il limite rappresentato dalle controindicazioni alla componente estrogenica dei contraccettivi combinati ha portato alla formulazione di preparati anticoncezionali a base di solo progestinico (POC), di fatto l'elemento insostituibile della contraccezione ormonale.

Fanno parte dei POC: la pillola a base di solo progestinico (desogestrel), i progestinici iniettabili (medrossiprogesterone acetato) e gli impianti sottocutanei (levonorgestrel, etonogestrel). Il comune meccanismo di azione si basa sull'inibizione dell'ovulazione, sulle modificazioni del muco cervicale e sulla soppressione, in senso atrofico, dell'endometrio.

Rimandando ad altre trattazioni maggiori approfondimenti in merito alle diverse formulazioni contraccettive con solo progestinico, nella presente verranno esaminate le caratteristiche e il meccanismo di azione degli impianti sottocutanei e, in particolare, dell'impianto sottocutaneo contenente etonogestrel.

Per quanto riguarda la spirale medicata al levonorgestrel (LNG), il suo meccanismo d'azione contraccettiva, solo per i primi mesi è attribuibile ad un'azione centrale, mentre successivamente è da ricondurre all'ispessimento del muco cervicale ed all'azione intrauterina.

## GLI IMPIANTI SOTTOCUTANEI

**G**li impianti si presentano sotto forma di bastoncini o capsule che vengono posizionati, tramite uno speciale applicatore, direttamente sotto la pelle, nella parte superiore del braccio. Possono essere suddivisi in base al tipo di progestinico che contengono. Per completezza riportiamo:

### Impianti con LNG: Norplant® e Jadelle® (Figura 1)

Norplant® è un sistema a 6 bastoncini e Jadelle® a 2. Ogni dispositivo, contenente 36 mg di LNG, presenta una lunghezza di 3.4 cm e un diametro di 2.3 mm con un core di Silistic. Il rilascio è variabile nel tempo con una dose iniziale di 85µg di LNG al giorno nei primi mesi e una progressiva riduzione fino a 30µg al giorno. Gli impianti sono simili in termini di dose giornaliera rilasciata ed efficacia contraccettiva. Entrambi sono approvati per una durata di 5 anni, anche se Norplant® continua comunque a rilasciare LNG per 7 anni. Dal luglio 2002 la casa farmaceutica ha deciso di cessare totalmente la produzione di Norplant®.

### Impianti con nesterone: Nestorone® e Elcometrine®

Nestorone® consiste in un singolo bastoncino, Elcometrine® è invece una singola capsula e la durata contraccettiva è rispettivamente 24 e 6 mesi. L'unico meccanismo documentato cui si deve l'azione contraccettiva è l'inibizione dell'ovulazione.

### Impianti con nomegestrolo: Uniplant®

Uniplant® è costituito da una capsula con durata contraccettiva di un anno. Ad oggi non è disponibile in commercio.

## GLI IMPIANTI ALL'ETONOGESTREL (ENG):

### IMPLANON®, NEXPLANON®

**I**mplanon®, primo modello di impianto all'ENG, e Nexplanon® sono costituiti da un singolo bastoncino di etinilvinil acetato contenente 68mg di ENG. Entrambi presentano un'efficacia contraccettiva di 3 anni.

Il posizionamento del Nexplanon® risulta semplice e alquanto riproducibile grazie ad un inseritore sterile; è inoltre visibile in sede nelle indagini radiografiche ed ecografiche per la presenza di solfato di bario. L'impianto viene inserito sulla faccia mediale della porzione superiore del braccio non dominante a 8 cm dall'epicondilo mediale (figura.2).

Il timing d'inserimento è dipendente dalla condizione ormonale precedente (es. gravidanza, COC, ect). (Tabella 1).

I livelli ematici di ENG variano a partire dal momento dell'applicazione: inizialmente l'impianto rilascia 67µg di ENG al giorno; questa dose si riduce gradualmente nel tempo raggiungendo 32 µg al giorno nel secondo e terzo anno. In particolare, il livello sierico di ENG nei primi 4 giorni dopo l'inserimento dell'impianto è di circa 800 pg/ml e si riduce a circa 150 pg/ml dopo tre anni [1]. L'impianto all'ENG mantiene l'efficacia contraccettiva per circa 3 anni [2]. In un periodo di marketing di 9 anni, il tasso di gravidanze indesiderate è di riportato essere 0.049 per 100 impianti venduti con un Pearl Index 0.031 [3]. Le utilizzatrici d'impianti presentano una crescita follicolare ridotta ma presente, con follicoli che raggiungono diametri tra 5.2 ±1.46 mm. I livelli ematici di estrogeni sono compatibili

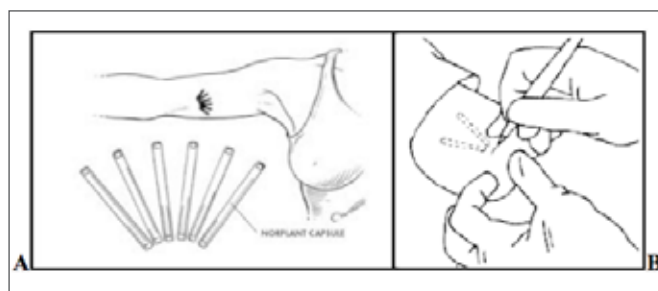


Figura 1 - A. Norplant®. B. Jadelle®



Figura 2. Posizionamento del Nexplanon®

a quelli della fase follicolare precoce, paragonabili a quelli di pazienti che utilizzano contraccettivi non ormonali [4]. I livelli di beta estradiolo, in queste pazienti, sono perciò sufficienti a proteggere l'osso dalla deplezione legata a una condizione di ipoestrogenismo, con densità minerale ossea pressoché sovrapponibile alle utilizzatrici di contraccettivo di tipo non ormonale [4,5]. In mancanza di ovulazione sono frequenti le formazioni di cisti ovariche, fenomeno comune a tutti i contraccettivi a base di solo progestinico [1].

Il rilascio di ENG avviene attraverso i tessuti, di conseguenza una variazione quantitativa di tessuto adiposo (pazienti obese: Indice di Massa Corporea, IMC > 30) incide sulla concentrazione ematica del progestinico. Questo rapporto è confermato da alcuni studi che mostrano una correlazione inversa tra livelli ematici di ENG e IMC [6]. I livelli di ENG nei 2-3 anni dopo l'inserimento nelle pazienti normo e obese è rispettivamente di 194-156 pg.

Nonostante la differenza, i livelli ematici di ENG si mantengono, anche per le pazienti obese, superiori alla dose minima efficace ad assicurare l'inibizione dell'ovulazione (> 90 pg/mL)[7].

Condizione precedente	Timing di inserimento
Nessuno	Ibuprofene, Ketoprofene, Ketorolac
Metodo combinato (COC, cerotto, anello)	Durante l'intervallo libero
POC – Pillola al solo progestinico	In qualunque momento
Impianto/IUS	Nello stesso giorno della rimozione
Progestinici iniettabili	Al momento della successiva iniezione
Aborto del primo trimestre	Nello stesso giorno
Aborto del secondo trimestre	Giorno 21-28

Tabella 1. Timing inserimento impianto sottocutaneo

## INDICAZIONE ALLA SCELTA DELL'IMPIANTO SOTTOCUTANEO

**L**a prescrizione di contraccettivi ormonali da parte del medico può sollevare difficoltà decisionali quando la paziente presenti particolari caratteristiche demografiche o cliniche tali da far sorgere dubbi sulla sicurezza dell'utilizzo di tali composti.

Per andare incontro alle esigenze del prescrittore, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha elaborato dei "Criteri Medici di Eleggibilità" all'impiego dei diversi metodi contraccettivi [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\_planning/9789241563888/en/]. Simili criteri sono stati redatti anche da organismi nazionali.

Le condizioni che influenzano l'idoneità per l'utilizzo di ogni metodo contraccettivo sono state classificate in 4 categorie:

### *Categorie di rischio*

1. Una condizione per la quale non esiste restrizione di utilizzo per il metodo contraccettivo;
2. Una condizione in cui i vantaggi di utilizzare il metodo superano spesso i rischi teorici o provati;
3. Una condizione in cui i rischi teorici o provati superano spesso i vantaggi di utilizzare il metodo;
4. Una condizione che rappresenta un rischio inaccettabile sulla salute in caso di utilizzo del metodo contraccettivo.

In questa sede sintetizzeremo le condizioni cliniche che a nostro avviso maggiormente orientano verso la prescrizione di POC, con particolare riferimento agli impianti sottocutanei a base di ENG. Per tali condizioni, il confronto tra i contraccettivi orali combinati e i preparati con solo progestinico, è favorevole di questi ultimi che rappresentano pertanto una valida alternativa (da bilanciare con gli effetti non desiderati, come le irregolarità mestruali) e, in alcune condizioni, l'unica possibilità contraccettiva ormonale.

In ginecologia i POC si sono dimostrati efficaci in tutte quelle condizioni cliniche gravate da dolore pelvico più o meno cronico, quali endometriosi, dismenorrea, metrorragia e dispareunia. I POC, inoltre, rappresentano la prima scelta nelle utenti che necessitano di contraccezione durante l'allattamento. In generale, nei primi sei mesi dopo il parto, le donne amenorroiche che praticano l'allattamento completo al seno, cioè in maniera regolare anche durante la notte, hanno una protezione contraccettiva equivalente all'utilizzatrici di contraccettivo orale; per quelle, invece, che presentano cicli mestruali e per tutte dopo i primi 6 mesi dal parto circa, il numero di ovulazioni aumenta con corrispondente diminuzione della sicurezza contraccettiva naturale [8,9].

La scelta contraccettiva nel post-partum e nell'allattamento deve tener conto sia dell'aumentato rischio tromboembolico caratteristico di questa fase, sia della possibile interferenza della terapia farmacologica sulla qualità del latte e sulla crescita del neonato. Nello specifico, l'incidenza di tromboembolismo in gravidanza è 1:1000 e nel puerperio raggiunge valori fino a 5 volte superiore [10]. Il rischio tromboembolico indotto dalla gravidanza regredisce intorno al 21° giorno dopo il parto, quando i fattori della coagulazione e del fibrinogeno tornano

normali. È dimostrato, d'altro canto, che la somministrazione anche di basse dosi di contraccettivi ormonali combinati (COC) diminuisce sia la qualità sia la quantità della lattazione nelle donne nel post-partum. Il passaggio di steroidi presenti nei COC non incide però sulla concentrazione nel latte materno di ferro e rame, cui si deve un ruolo batteriostatico [11]. Inoltre, le donne che usano COC presentano una più bassa tendenza all'allattamento al seno nei sei mesi dopo il parto [12,13].

Tenendo quindi in considerazione l'impatto che i COC hanno sull'allattamento è bene considerare come valida alternativa l'utilizzo dei contraccettivi con solo progestinico. Non vi sono infatti, evidenze di effetti collaterali sull'allattamento o sulla crescita del bambino con l'utilizzo di quest'ultimi [14,15]. Secondo i criteri di eleggibilità del WHO (2009), l'utilizzo di estroprogestinico (EP) è fortemente sconsigliato nelle donne che praticano l'allattamento al seno fino a sei mesi dopo il parto. I POC hanno limiti solo nelle prime 6 settimane in cui il rischio tromboembolico è elevato, dopodiché possono essere utilizzati senza limiti (categoria 1).

Meno severe risultano le linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) che considerano sicura l'assunzione dei POC già da un mese dopo il parto nelle donne che allattano e per quelle che non allattano senza alcun limite di inizio precoce, sostenendo che studi clinici non hanno dimostrato alcun effetto negativo sulla performance dell'allattamento o nella salute dell'infante [16].

Altre condizioni in cui i contraccettivi con solo progestinico presentano corrette indicazioni sono: donne con più di 35 anni che fumano più di 15 sigarette al giorno, ipertensione controllata farmacologicamente, storia familiare di trombosi venosa profonda/embolia polmonare o cardiopatie valvolari complicate. In tutte queste condizioni, il bilancio tra rischio e benefici nell'utilizzo dei EP è fortemente negativo mentre risulta più accettabile per i POC.

Le donne affette da emicrania con aura che utilizzano COC riportano un notevole aumento del rischio di ictus rispetto alle donne che non utilizzano COC; infatti, a qualsiasi età la categoria assegnata a questa condizione è 4. Gli impianti presentano invece categoria 2 per l'inizio della terapia e categoria 3 per la continuazione.

Infine, un'unica categoria 4 viene assegnata ai contraccettivi con solo progestinico limitatamente alle donne affette da carcinoma della mammella.

## EFFETTI COLLATERALI E POSSIBILI TRATTAMENTI

**M**olti degli effetti collaterali legati all'utilizzo dell'impianto sottocutaneo sono comuni a tutti i metodi contraccettivi a base di solo progestinico. I comuni effetti farmaco-correlati, piuttosto rari, sono: cefalea, aumento di peso, acne, tensione mammaria, labilità emotiva e dolori addominali. Meno frequentemente è riportato un calo della libido.

L'irregolarità dei sanguinamenti mestruali rappresenta la prima causa di sospensione e quindi di richiesta di rimozione dell'impianto (10.4%). Più di un terzo delle pazienti Europee sospende la terapia per le irregolarità mestruali e il 64% di queste lo fa nel primo anno di utilizzo [17].

Secondo la WHO i profili mestruali possono essere suddivisi in base ai giorni di sanguinamento (B: bleeding) o di lievi perdite scure (S: spotting), in questo modo:

*Profili mestruali secondo OMS*

- » Una condizione per la quale non esiste restrizione di utilizzo per il metodo contraccettivo;
- » Una condizione in cui i vantaggi di utilizzare il metodo superano spesso i rischi teorici o provati;
- » Una condizione in cui i rischi teorici o provati superano spesso i vantaggi di utilizzare il metodo;
- » Una condizione che rappresenta un rischio inaccettabile sulla salute in caso di utilizzo del metodo contraccettivo.

Sono considerati profili mestruali non favorevoli, cioè profili per le quali le pazienti richiedono più frequentemente la rimozione del dispositivo: l'amenorrea, i sanguinamenti infrequenti, frequenti e quelli prolungati. L'incidenza di profili non favorevoli è del 10 % per i B/S infrequenti e <5% per l'amenorrea, frequente e il prolungato [18].

Il profilo mestruale che la paziente presenterà non è prevedibile, ma alcune variabili antropometriche possono incidere: ad esempio è stato notato un rapporto positivo tra IMC maggiore di 25 e sanguinamenti regolari o amenorrea [6,19]. È evidente che il delicato equilibrio tra le azioni contrastanti di estrogeni e progestinici a livello endometriale incida sui diversi profili mestruali. L'endometrio, infatti, continua ad essere esposto all'azione proliferativa, anche se ridotta, degli estrogeni [20]. È stato notato che le pazienti con profili mestruali sfavorevoli presentano un aumento del diametro follicolare e un ispessimento endometriale suggestivo di incompleta soppressione ovarica con fluttuazione dei livelli di E2 [21]. Nelle donne sottoposte ad esposizione continua di progesterone, l'endometrio appare instabile con la formazione di piccoli vasi che vanno incontro facilmente al sanguinamento. Inoltre i meccanismi di riparazione dell'endometrio appaiono deficitari. Questa angiogenesi instabile pare essere la ragione dei sanguinamenti prolungati [22,23].

Nessuna terapia finora è stata efficace nel bloccare definitivamente i sanguinamenti prolungati nelle pazienti con impianti. Una recente Cochrane Review compara i vari trattamenti aggiuntivi in utilizzatrici di impianti al solo LNG con irregolarità mestruali [24]. In essa sono stati inclusi 23 trial randomizzati controllati contenenti 2674 donne. Non sono stati condotti studi di valutazione di terapia per l'irregolarità mestruali su impianti all'ENG.

I modulatori selettivi dei recettori del progesterone, come il mifepristone (non disponibile in Italia per questa indicazione), sono capaci di interferire con il recettore progestinico a livello endometriale, e potrebbero determinare una diminuzione dei sanguinamenti [25]. Purtroppo però non vi sono ancora studi che ne dimostrino l'efficacia.

L'utilizzo di antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'acido mefenamico, con il rationale che i sanguinamenti uterini sono regolati dai meccanismi che includono fattori della cascata infiammatoria come le prostaglandine, non ha fornito risultati incoraggianti [26].

Pertanto, l'accettabilità di profili mestruali irregolari appare ad

oggi il principale limite che influenza la compliance di pazienti utenti di impianto sottocutaneo, ridimensionando i vantaggi offerti dalla mancanza della componente estrogenica garantiti da questo tipo di contraccezione. Il nostro gruppo di lavoro ha valutato l'impatto esercitato dall'impianto sottocutaneo sulla qualità della vita, includendo nell'analisi anche eventuali interferenze sulla vita sessuale che si può ritenere a buon diritto influenzabile da un pattern di sanguinamenti irregolari. I nostri dati hanno dimostrato che l'impianto sembra avere un impatto positivo sulla qualità della vita dopo i primi tre mesi di terapia. Le utenti hanno mostrato un miglioramento dello stato di salute globale e non hanno riferito un'alterazione della libido e della funzione sessuale, dimostrando al contrario un aumento degli indici di soddisfazione [27]. Questo effetto positivo è da ricollegare presumibilmente alla sicurezza esercitata dal metodo contraccettivo che, riducendo il rischio di gravidanze indesiderate, fa sì che l'atto sessuale venga vissuto in maniera più rilassata. D'altra parte, la riduzione dell'eventuale dolore riportato durante i rapporti sessuali, dimostrato anche durante il trattamento con COC [28], conferma l'effetto positivo del trattamento continuo con progesterone su dismenorrea e dispareunia, due fattori che impattano negativamente sulla vita sessuale [29]. D'altro canto, nei primi tre mesi di trattamento le stesse pazienti hanno sperimentato una riduzione temporanea della vitalità e dell'approccio alla vita sociale e relazionale, alterazioni che sembrano scomparire dopo tre mesi di terapia. Responsabili in parte di tale dato sembrano essere proprio i sanguinamenti irregolari, che vengono di fatto riportati tra i principali motivi di richiesta di rimozione del dispositivo sottocutaneo, essendo riferita dalle pazienti una maggiore difficoltà a programmare momenti della vita di relazione. Secondo i nostri dati, tali effetti non sono persistenti, anzi, dopo i primi tre mesi di trattamento, viene riportato un impatto favorevole sui parametri esaminati per valutare la qualità della vita [27].

La prescrizione di tale formulazione va riservata, pertanto, alle pazienti che necessitano di un preparato anticoncezionale che presenti il profilo favorevole dei contraccettivi con solo progestinico, riducendo al contempo gli errori di somministrazione comuni a tutte le formulazioni orali; tali pazienti andranno, tuttavia, edotte sulle possibilità di incorrere in episodi di sanguinamenti vaginali irregolari, e rassicurate sulla eventualità di un'amenorrea prolungata, accettando di prestare una minore apprensione nei confronti di tali effetti non desiderati. Compito del prescrittore sarà quello di sottolineare l'elevata sicurezza e tollerabilità garantita dall'impianto sottocutaneo anche in condizioni cliniche con alterato pattern metabolico e cardiovascolare sfruttando, inoltre, sia la durata della contraccezione prolungata sia, aspetto di certo non meno importante, la spesa economica che a lungo termine appare nettamente favorevole per l'impianto rispetto ad altre formulazioni, specie quelle orali.

Ciò detto, gli impianti sottocutanei si dimostrano validi alleati nella scelta contraccettiva per le donne di tutte le età, che richiedono una soluzione anticoncezionale duratura ma nel contempo velocemente reversibile, per le pazienti che ben volentieri rinunciano al vincolo dell'assunzione quotidiana, ma soprattutto per tutte quelle utenti per le quali appare controindicata l'assunzione di estrogeni.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Laban M1, Abd Alhamid M, Ibrahim EA, Elyan A, Ibrahim A. Endometrial histopathology, ovarian changes and bleeding patterns among users of long-acting progestin-only contraceptives in Egypt. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Dec;17(6):451-7.
2. Croxatto HB, Mäkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception*. 1998 Dec;58(6 Suppl):91S-97S.
3. Graesslin O1, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:4-12.
4. Beerthuizen R1, van Beek A, Massai R, Mäkäräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000 Jan;15(1):118-22.
5. Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M, Petta CA. A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod*. 2006 Feb;21(2):466-70.
6. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Fleming-Harvey J, Drozdowicz LB, Weaver AL. Association of body mass index with removal of etonogestrel subdermal implant *Contraception*. 2013 Mar;87(3):370-4.
7. Mornar S1, Chan LN, Mistretta S, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):110.e1-6.
8. Campbell OM1, Gray RH. Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jul;169(1):55-60.
9. Labbok MH1, Hight-Laukaran V, Peterson AE, Fletcher V, von Hertzen H, Van Look PF. Multicenter study of the Lactational Amenorrhea Method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception*. 1997 Jun;55(6):327-36.
10. Heit JA1, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697-706.
11. Dorea JG, Miazaki ES. The effects of oral contraceptive use on iron and copper concentrations in breast milk. *Fertil Steril*. 1999 Aug;72(2):297-301.
12. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception*. 1998 May;57(5):315-24.
13. Peralta O, Díaz S, Juez G, Herreros C, Casado ME, Salvatierra AM, Miranda P, Durán E, Croxatto HB. Fertility regulation in nursing women: V. Long-term influence of a low-dose combined oral contraceptive initiated at day 90 postpartum upon lactation and infant growth. *Contraception*. 1983 Jan;27(1):27-38.
14. Tankeyoon M, Dusitsin N, et al. Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction Task force on oral contraceptives. *Contraception*. 1984 Dec;30(6):505-22.
15. Tankeyoon M, et al. Progestogen-only contraceptives during lactation: II. Infant development. World Health Organization, Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health; Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1994 Jul;50(1):55-68.
16. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone. Source 4th edition. Geneva: World Health Organization; 2010.
17. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3. Art. No.: CD0001326. DOI: 10/1002/14651858. CD001326.pub2.
18. Mansour D1, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:13-28.
19. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception*. 2011 May;83(5):426-30. doi: 10.1016/j.contraception.2010.09.012. Epub 2010 Nov 6.
20. Findlay JK. Future directions for research on endometrial bleeding. *Hum Reprod*. 1996 Oct;11 Suppl 2:179-83. Review.
21. Van den Bosch T1, Donders GG, Riphagen I, Debois P, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Van Schoubroeck D, Timmerman D. Ultrasonographic features of the endometrium and the ovaries in women on etonogestrel implant. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Oct;20(4):377-80.
22. Hickey M, Fraser IS. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. *Hum Reprod*. 2002 Sep;17(9):2428-34.



23. Mansour D1, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011 Mar;83(3):202-10.
24. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003449.
25. Cheng L1, Zhu H, Wang A, Ren F, Chen J, Glasier A. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum Reprod*. 2000 Sep;15(9):1969-72.
26. Phaliwong P1, Taneepanichskul S. The effect of mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. *J Med Assoc Thai*. 2004 Oct;87 Suppl 3:S64-8.
27. Di Carlo C, Sansone A, De Rosa N, Gargano V, Tommaselli GA, Nappi C, Bifulco G. Impact of an implantable steroid contraceptive (etonogestrel-releasing implant) on quality of life and sexual function: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jan;30(1):53-6.
28. Caruso S, Agnello C, Romano M, Cianci S, Lo Presti L, Malandrino C, Cianci A. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J Sex Med*. 2011 Oct;8(10):2841-50.
29. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception*. 1998 Dec;58(6 Suppl):99S-107S.

# 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 estrogeniche, 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 estrogeniche e quella invece da sospensione di estrogeni (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

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



Figura 1 - Evoluzione delle terapie contraccettive ormonali combinate

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, Beerthuisen 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, Scolaro 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.

# Il rischio cardiovascolare dalla pre alla post menopausa

Elena Cecchi, Tommaso Simoncini

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA, UNIVERSITÀ DI PISA

## ABSTRACT

{ITA} La patologia cardiovascolare interessa quasi la metà delle donne dopo l'insorgenza della menopausa quando si perde l'effetto protettivo svolto dagli ormoni sessuali femminili. Molti dei fattori di rischio cardiovascolari sono modificabili attraverso aggiustamenti dello stile di vita e con eventuali cure mediche appropriate. È evidente quindi come si renda necessaria nella donna, nel periodo perimenopausale, una valutazione globale del rischio cardiovascolare, tenendo cioè conto della eventuale coesistenza degli altri fattori di rischio più tradizionali che possono essere favorevolmente modificati. La terapia ormonale sostitutiva (HRT) determina notevoli effetti benefici sul sistema cardiovascolare: essa infatti riduce i livelli plasmatici di colesterolo totale ed LDL, aumentando invece quelli del colesterolo HDL, migliora la funzione dell'endotelio vascolare, l'assetto della coagulazione, oltre ad altri effetti complessi esercitati sul sistema nervoso autonomo. L'HRT può essere somministrata alla paziente dopo un'accurata anamnesi e dopo aver valutato tutte le alternative terapeutiche.

{ENG} The incidence of cardiovascular diseases increase after menopause when the levels of estrogen fall down. Some of cardiovascular risk factors can be reduced with a change of lifestyle or medical treatment. Definitely, it's fundamental evaluate the global cardiovascular risks to identify which ones can be easily removed. The Hormonal replacement therapy (HRT) has beneficial effects on the cardiovascular system: indeed, it reduces total cholesterol serum-plasma levels and LDL, while increasing cholesterol HDL levels, it improves vascular endothelial functioning, and has additional complex effects on the autonomic nervous system. HRT can be applied only after an accurate anamnesis and a proper evaluation of alternative therapeutical solutions.

## INTRODUZIONE

In Italia più del 30 per cento della popolazione femminile, ossia oltre 10 milioni donne, si trova in menopausa e il fenomeno è destinato ad ampliarsi nel tempo sia a causa dell'aumento della popolazione femminile, sia a causa del prolungamento dell'attesa di vita (dai 50 anni che segnavano l'età media della donna agli inizi del 900, si è attualmente passati agli 80 anni). Questo straordinario traguardo, determinato dai rapidi progressi nel campo della ricerca medico-scientifica e dalle migliori condizioni di vita, induce ad una seria riflessione. La donna si trova oggi a gestire almeno 30 anni della propria esistenza dopo la menopausa, che, da evento riservato a poche persone, e spesso per un arco di tempo limitato, è diventata una vera e propria stagione della vita da affrontare con lucida consapevolezza, mantenendo le migliori condizioni di salute psicofisica. È ormai noto da anni come i cambiamenti fisiologici che accompagnano la transizione menopausale determinano un aumento del rischio cardiovascolare. La ricerca scientifica si è a lungo impegnata nello studio degli aspetti fisiopatologici caratteristici della fase menopausale, del loro impatto sulla qualità di vita della donna e sulla mortalità. È ormai chiaro come il progressivo sviluppo di ipoestrogenismo e la riduzione del numero dei follicoli ovarici siano alla base della modificazione del peso corporeo e della distribuzione dei tessuti adiposi,

nonché delle alterazioni del profilo lipidico e della sensibilità all'insulina che concorrono ad aumentare il rischio di patologia coronarica nelle donne in post menopausa. In questo scenario risulta sempre più necessario comprendere i meccanismi molecolari che sono alla base delle patologie cardiovascolari e identificare le varie condizioni sia fisiologiche, come la menopausa, sia patologiche che possono interferire con la qualità di vita di un individuo e soprattutto con la sua mortalità. L'obiettivo della ricerca scientifica deve essere quindi quello di approfondire quanto sopra detto per contribuire alla creazione di programmi di prevenzione e di cura sempre più mirati.

## LA MENOPAUSA E IL SUO IMPATTO SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Nel nostro paese il peso complessivo delle malattie cardiovascolari sul totale dei decessi è pari al 44%, di cui il 30% è dovuto all'infarto del miocardio e il 31% all'ictus. Ogni anno circa 36 mila persone muoiono a causa di infarto acuto del miocardio. Valori così elevati sono dovuti principalmente all'invecchiamento della popolazione, causa di morbilità e mortalità per patologie di tipo degenerativo. L'incidenza della patologia cardiovascolare aumenta progressivamente con l'età in entrambi i sessi, ma il sesso femminile presenta un incremento di incidenza relativamente rapido in

corrispondenza della menopausa. Le donne presentano le malattie cardiovascolari con un ritardo di almeno 10 anni rispetto agli uomini: complessivamente hanno quindi meno eventi, ma di tipo più grave. Inoltre il quadro clinico non è così evidente come quello del sesso maschile: spesso il dolore manca, è localizzato in altra sede ed è confuso con quello derivato da altre patologie. Per questo, generalmente, le donne si recano in ospedale più tardi rispetto agli uomini.

Nonostante il tasso di mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari sia più elevato nel sesso maschile, la differenza nei due sessi si attenua dopo la menopausa suggerendo un ruolo importante dell'età e degli ormoni sessuali. Infatti, nelle donne, l'incidenza di malattie cardiovascolari aumenta sostanzialmente con l'età, probabilmente perché la menopausa diminuisce la protezione specifica determinata dal genere ed espone la donna all'impatto negativo dei fattori di rischio cardiovascolari. Ciò nonostante è stato a lungo discusso in letteratura se questo più alto rischio cardiovascolare dipenda dall'età o sia piuttosto una conseguenza della progressiva riduzione dei livelli di estrogeni che avviene durante la transizione menopausale, o dipenda infine da entrambi.

A questo proposito è importante menzionare i risultati dello studio "Study Of Women's Health Across The Nation" (SWAN). In questo contesto, Matthews et al. hanno valutato i cambiamenti dei fattori di rischio di patologia coronarica in un periodo critico della vita della donna, quale la transizione menopausale. Le donne che hanno avuto una menopausa naturale (1054 del totale) sono state valutate indipendentemente dall'età e da altri fattori confondenti. I risultati hanno mostrato un significativo aumento del colesterolo totale, LDL-C e Apo-B nell'arco di un anno. Importante sottolineare che il tasso di cambiamenti avvenuti in questo periodo non varia in funzione dell'etnia: ciò suggerisce che la menopausa ha una uniforme influenza sui livelli lipidici. Gli altri fattori di rischio si modificano linearmente rispetto all'età, con un aumento progressivo dei livelli di trigliceridi, lipoproteine (a), insulina, fattore VII e valori sistolici di pressione arteriosa. Invece non sono stati registrati cambiamenti circa i valori diastolici e i livelli di fibrinogeno e proteina C reattiva.

In definitiva, il periodo di transizione menopausale può essere identificato come un momento critico di cambiamento del profilo lipidico che conduce a un progressivo aumento dei fattori di rischio cardiovascolari durante gli anni post-menopausali. Sebbene la maggior parte di questo incrementato rischio sia dovuto alla modificazione dell'assetto lipidico, secondario alla deficienza estrogenica, molti altri fattori ormonali e cambiamenti fisiologici possono essere chiamati in causa.

## LA TRANSIZIONE MENOPAUSALE

Il climaterio rappresenta una fase di transizione della vita femminile dominata da una progressiva riduzione della capacità riproduttiva. Durante la transizione menopausale, contemporaneamente a una riduzione dell'attività secretoria dell'ovaio per un esaurirsi del suo patrimonio follicolare, si determina un'insensibilità alla stimolazione gonadotropinica da parte dei follicoli residui. Il declino della funzione ovarica si ripercuote inoltre su tutta una vasta serie di funzioni di carattere metabolico, psicologico, sessuale che contribuiscono a rendere complesso e, al tempo stesso, estremamente variabile il quadro soggettivamente vissuto da ogni donna in questa condizione. Dal 1980 l'Organizzazione Mondiale Della Sanità (WHO) ha organizzato due gruppi di lavoro con l'obiettivo di stabilire e chiarire la nomenclatura per il periodo riproduttivo femminile e proporre una stadiazione delle varie fasi. Nella prima definizione proposta dalla WHO, il termine Menopausa descriveva lo stadio che cominciava 12 mesi dopo l'ultimo ciclo mestruale (Final Mestruale Period, FMP) anche definito post-menopausa, mentre con Perimenopausa veniva inteso tutto il periodo compreso dall'inizio della comparsa dei sintomi tipici della condizione menopausale fino a un anno successivo il FMP. La classificazione della WHO è stata revisionata, nel 2001, dal Stages Of Reproductive Aging Workshop (STRAW) e nuovamente 10 anni dopo dal STRAW+10 ReSTAGE Collaboration. Come definitivo dal sistema di stadiazione STRAW, la Transizione Menopausale (MT) comincia con la comparsa di alterazioni della lunghezza del ciclo mestruale associato a diminuzione della concentrazione dell'inibina B e dell'Ormone Anti-Mulleriano (AMH) e un aumento dell'ormone follicolo

	Menarche				FMP (0)						
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2		-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION			POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Perimenopause	Early			Late
Duration	variable				variable		1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA											
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent 27-day difference in length of consecutive cycles		Interval of amenorrhea of >=60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA											
Endocrine			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L**	↑ Variable Low	Stabilizes	Very Low	
FSH			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L**	↑ Variable Low	Stabilizes	Very Low	
AMH			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L**	↑ Variable Low	Stabilizes	Very Low	
Inhibin B			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L**	↑ Variable Low	Stabilizes	Very Low	
Antral Follicle Count			Low	Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ Variable* Low	↑ >25 IU/L**	↑ Variable Low	Stabilizes	Very Low	
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS											
Symptoms							Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely			Increasing symptoms of urogenital atrophy

\* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated  
 \*\* Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard<sup>27,48</sup>

Figura 1 - Il sistema classificativo STRAW+10 (adattato da Siobán D. Harlow J Clin Endocrinol Metab. 2012.)

stimolante (FSH). Termina con l'FMP, classicamente confermato dopo 12 mesi di amenorrea. Tipicamente la transizione menopausale inizia alla fine della quarta decade/inizio della quinta e dura circa quattro/sette anni.

La stadiazione STRAW è considerata il gold standard per definire l'età riproduttiva di una donna. Essa si basa sulla valutazione delle caratteristiche del ciclo mestruale, sui livelli di markers endocrinologici e sull'imaging delle ovaie. Lo STRAW+10, rifacendosi ai criteri STRAW, ha migliorato la definizione dei parametri da valutare del ciclo mestruale, aggiungendo la durata delle varie fasi e i vari stadi (Figura1). Questo sistema di classificazione divide la vita riproduttiva e post-riproduttiva in 7 stadi dove la transizione menopausale ne occupa due. L'evento principale è rappresentato dall'FMP (stadio 0) che è preceduto da 5 stadi e seguito da 2.

### ASPETTI CLINICI DELLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE

La transizione menopausale è un evento fisiologico nella vita della donna e, nonostante questo, è in grado di modificare profondamente la qualità della vita. In questo periodo sono sperimentati inaspettati e fastidiosi sintomi, dove il corpo si modifica sotto l'influenza delle variazioni ormonali e fisiche. Le manifestazioni cliniche associate a questo periodo comprendono sintomi vasomotori, alterazioni del sonno, cambiamenti dell'umore, disturbi urogenitali e disfunzione sessuale. Fra questi, sicuramente, i più frequenti sono i sintomi vasomotori che interessano circa il 75% delle donne e in genere si risolvono in 1-5 anni.

Con la menopausa, si ha una redistribuzione del tessuto adiposo e un generale aumento di peso. Il tasso annuale di aumento di peso, stimato intorno a 0,5 kg/anno, è indipendente dallo stato menopausale, mentre è fortemente correlato a l'età. In antitesi, la redistribuzione del grasso corporeo è notevolmente influenzata dai cambiamenti ormonali che avvengono durante la transizione menopausale. I deleteri cambiamenti nella distribuzione del grasso corporeo consistono in un aumento dell'adiposità addominale (passaggio da un pattern ginoide a uno androide) determinato da un selettivo accumulo di tessuto adiposo nel compartimento addominale che avviene indipendentemente dall'età e dalla massa grassa totale.

Dalla misurazione TC dell'estensione dei depositi adiposi viscerali è emerso che donne in post-menopausa presentano, rispetto a quelle in premenopausa, un aumento del grasso intraddominale. Le stesse considerazioni possono essere fatte clinicamente valutando il rapporto vita-fianchi (Waist to hip ratio, WHR).

Nelle donne in menopausa l'aumento dell'adiposità viscerale si associa a deleteri cambiamenti nell'espressione di marker di infiammazione e di adipochine. Inoltre le proteine plasmatiche di trasporto, sex hormone binding globuline (SHBG), sono degli importanti marker indipendenti di rischio di sviluppo di insulina resistenza, di diabete mellito tipo 2 e di malattie cardiovascolari. Le concentrazioni di SHBG nelle donne in post-menopausa sono negativamente correlate con l'estensione dei depositi viscerali.

Quindi in donne in post-menopausa l'accumulo eccessivo di grasso viscerale e bassi livelli di SHBG sono fattori predittivi indipendenti di rischio di sviluppare una patologia metabolica.

La menopausa è inoltre associata a un incremento dei livelli di trigliceridi (TGs), colesterolo totale (TC), colesterolo LDL (LDL-C) e concentrazione di lipoproteina A. Dopo la menopausa i livelli del colesterolo HDL (HDL-C) gradualmente diminuiscono anche se la loro concentrazione rimane relativamente più alta rispetto a quella degli uomini. Queste modificazioni dell'assetto lipidico sono importanti predittori di rischio cardiovascolare sia nelle donne come negli uomini.

In definitiva gli anni intorno alla menopausa sono associati a profondi cambiamenti del peso corporeo, dell'assetto ormonale, del profilo lipidico che possono favorire lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

### ESTROGENI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Gli estrogeni e altri ormoni sessuali regolano alcune funzioni cardiovascolari come la pressione arteriosa, il flusso sanguigno, la vasodilatazione e vasocostrizione, infiammazione e rimodellamento vascolare e infine il processo aterosclerotico. Gli estrogeni endogeni possono agire sul sistema cardiovascolare sia direttamente sia indirettamente attraverso la modulazione dell'espressione di fattori cardiovascolari. Infatti i recettori degli estrogeni (ERs) agiscono come fattori di trascrizione, modulando l'espressione di geni target attraverso il legame diretto con specifiche sequenze di DNA, definite Estrogen response element (ERE). Gli effetti non genomici sono responsabili di una risposta immediata che coinvolge l'attività di proteine di membrana e citoplasmatiche, determinando una rapida vasodilatazione, effetti antiinfiammatori, regolando la crescita e la motilità di cellule vascolari con definitiva protezione a livello dei vasi. Questo rapido effetto non genomico è legato all'attivazione del recettore di membrana ERs che determina l'attivazione di una cascata del segnale intracellulare che coinvolge le protein chinasi MAPK (mitogen-activated protein kinase) e il fosfatidil inositolo 3-OH chinasi (PI3K). Queste cascate del segnale hanno un ruolo cruciale nel regolare l'espressione di proteine target implicate nella proliferazione cellulare, apoptosi, differenziazione, movimento e omeostasi. Ad ogni modo gli estrogeni hanno anche attivi sistemi che influenzano il rischio cardiovascolare in quanto alterano la concentrazione sierica dei lipidi: il sistema coagulativo-fibrinolitico e il sistema antiossidanti. Infatti, attraverso il loro recettore, gli estrogeni regolano l'espressione epatica di diverse proteine fibrinolitiche e della coagulazione, promuovendo la vasodilatazione e l'attività antiossidante. La menopausa stravolge questo meccanismo incrementando il rischio cardiovascolare. Recenti approfondimenti nella caratterizzazione delle basi molecolari dell'azione degli estrogeni permettono di comprendere i benefici e le controversie della terapia in postmenopausa sul sistema cardiovascolare.

### PREVENZIONE: STILE DI VITA, TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E NUOVE TERAPIE

L'aumento del grasso addominale aumenta il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. Risultati provenienti dal "Women's Healthy Lifestyle Project" mostrano chiaramente che l'aumento di peso e l'incremento della circonferenza vita, insieme all'aumento dei livelli plasmatici di lipidi e di altri fattori di rischio per patologie coronariche, possono essere preven-

tivamente evitati con interventi sullo stile di vita da attuare durante gli anni di transizione menopausale. Infatti, sebbene questi cambiamenti siano inevitabili, col progredire dell'età e l'inizio della menopausa, l'attività fisica potrebbe attenuare l'impatto che questi due elementi hanno sui vari cambiamenti sopracitati. Esiste una significativa correlazione inversa fra l'attività fisica e la circonferenza vita, BMI, insulinemia, livelli di leptina e di proteina C reattiva. L'attività fisica determina un minor rischio di sviluppare patologie croniche come malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo 2 e obesità. Trenta minuti di attività fisica quotidiana sono in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL del 9,3% dopo sei mesi. L'attività fisica deve essere modulata in base alle abitudini della donna e alle sue capacità fisiche. Per questo, dopo un iniziale training da parte di un esperto, gli esercizi possono essere eseguiti successivamente anche a casa con regolarità. A tal fine si stanno sviluppando sempre più applicazioni per dispositivi mobile in grado di seguire e guidare la paziente nella sua attività domiciliare rendendo il tutto più semplice con un aumento della compliance. Quindi la prevenzione del sovrappeso dovrebbe essere riconosciuto come un importante obiettivo da perseguire nelle donne prima dell'inizio della menopausa promuovendo, in definitiva, una regolare attività fisica.

#### LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

Da più di 60 anni è disponibile per le donne in post-menopausa la Terapia Ormonale Sostitutiva (HRT). Dalla sua introduzione nella pratica clinica, l'HRT è stata oggetto di dibattito e discussione. All'inizio degli anni '90 diversi studi esaltavano i suoi effetti benefici grazie alla sua capacità di ridurre del 30-50% il rischio di patologia cardiovascolare e osteoporosi. Tutto questo entusiasmo è stato mitigato da diversi trials clinici, di cui il più importante è The Women's Health Initiative (WHI), che ha rilevato un incremento di patologia cardiovascolare e neoplastica fra le utilizzatrici della HRT. Analisi più recenti hanno però suggerito che la mancanza di effetti positivi dell'HRT nel trial WHI fosse dovuto all'utilizzo della stessa in donne anziane temporalmente lontane dalla transizione menopausale. Questi risultati sottolineano quindi come i benefici dell'HRT possano dipendere non solo dall'età della donna ma anche dal tempo trascorso dall'inizio della menopausa. Non solo, ma anche dal tipo di ormoni utilizzati e dal loro dosaggio. La HRT consiste in una somministrazione di estrogeni nelle donne precedentemente isterectomizzate e di una associazione estro-progestinica per le altre, per eliminare il rischio di iperplasia endometriale. Gli estrogeni possono essere somministrati per via orale, come gel percutanei, cerotti transdermici o impianto sottocutaneo. La differente modalità di somministrazione ha influenze differenti sul rischio cardiovascolare. I preparati transdermici, a differenza di quelli orali, non sono associati ad un maggior rischio di eventi tromboembolici. Questo è dovuto al fatto che i preparati orali soffrono di un metabolismo epatico di primo passaggio che promuove un profilo protrombotico attraverso modifiche del fattore IX, attivazione della resistenza alla proteina C, attivazione del t-PA, tutti fattori che favoriscono in definitiva lo sviluppo di trombosi venosa profonda, di embolia polmonare e di complicanze trombotiche sulle placche aterosclerotiche. Un nuovo studio, da poco pubblicato dal British Medical Journal, sta apportando al presente

dibattito nuove evidenze. Schierneck et al. riportano i risultati di un follow-up di una coorte di donne in post-menopausa, valutate per lo sviluppo di fratture osteoporotiche. Le pazienti, originariamente arruolate nel Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS), hanno assunto o Estradiolo o una combinazione di Estradiolo con un Progestinico sintetico. Lo studio ha arruolato, dal 1990 al 1993, 1006 pazienti di età fra i 45 e i 48 anni da poco in menopausa o con i sintomi della transizione menopausale e le ha seguite per 20 anni. 502 di queste hanno assunto l'HRT mentre 504 non hanno assunto nessun farmaco. I risultati di questa analisi riportano che le donne che hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva hanno avuto meno eventi cardiovascolari rispetto all'altro gruppo. La magnitudo di questa riduzione era di circa il 50% e interessava sia il periodo di attivo utilizzo del farmaco sia la fase successiva. Inoltre non sono state notate differenze nell'incidenza di ictus, tromboembolismo e cancro mammario fra i due gruppi. Vi sono due differenze principali tra questo studio e quelli disponibili fino ad ora: l'età delle donne arruolate e le caratteristiche del farmaco utilizzato. Infatti questo trial si è focalizzato su donne che hanno cominciato l'HRT a ridosso della transizione menopausale, invece nell'WHI circa il 75% delle pazienti aveva più di 60 anni. Inoltre le donne venivano trattate con 17-β estradiolo e noretisterone acetato invece degli estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato, enfatizzando che l'uso dei progestinici durante l'HRT, in particolare del medrossiprogesterone acetato, è associato con un maggior rischio cardiovascolare rispetto alla terapia con solo estrogeni. Più in generale, l'MPA antagonizza molti degli effetti benefici degli estrogeni in modelli sperimentali, animali e clinici. Al contrario, il progesterone naturale sembra avere un'attività neutra sulla maggior parte di questi processi, suggerendo quindi che il progestinico scelto per proteggere l'endometrio nella post menopausa influenza il futuro rischio cardiovascolare. In definitiva, nonostante 20 anni di dibattito, ancora sussiste la contraddizione fra studi che dimostrano i benefici dell'HRT e le linee guida che non raccomandano l'utilizzo dell'HRT nella prevenzione delle patologie croniche.

TERAPIA ORMONALE CONTROINDICAZIONI	
Absolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sanguinamento vaginale non diagnosticato</li> <li>• Cardiopatia coronarica</li> <li>• Patologia attiva o cronica del fegato</li> <li>• Storia di neoplasia mammaria o endometriale</li> <li>• Trombosi vascolare recente</li> <li>• Rifiuto della donna informata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertrigliceridemia severa</li> <li>• Storia di malattie di tipo tromboembolico</li> <li>• Storia familiare di cancro mammario</li> <li>• Calcoli della colecisti</li> <li>• Leiomioma uterino</li> <li>• Disordini convulsivi</li> </ul>

Figura 2 - Le principali controindicazioni assolute e relative all'utilizzo della HRT nelle donne in transizione menopausale. Da questo si evince come l'assunzione della terapia sostitutiva debba avvenire dopo aver discusso con la paziente il rapporto rischio/beneficio con lo scopo di alleviare i sintomi collegati alla menopausa.

### TERAPIE ALTERNATIVE: SERM, SSRI, SNRI, FITOESTROGENI

Un valido trattamento alternativo per il controllo dei sintomi vasomotori della menopausa sono gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina – SSRI (es. citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina) e gli inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (SNRI). Sebbene esistano alcuni dati sugli SSRI, come fluoxetina e paroxetina, i risultati più convincenti sono per gli SNRI (venlafaxina alla dose di 37.5 mg due volte al dì). L'effetto chiave di questi preparati sembra essere la stimolazione del pathway della noradrenalina.

Recenti lavori si sono concentrati sulla desvenlafaxina succinata, il principale metabolita della desvenlafaxina. I risultati mostrano che la desvenlafaxina alla dose di 100 mg o più riduce la frequenza delle vampate moderate-severe e del numero di risvegli notturni. Al momento, la desvenlafaxina rappresenta una opzione ragionevole per il trattamento dei sintomi vasomotori; sono comunque necessari ulteriori studi per stabilire il suo ruolo nel panorama terapeutico.

I fitoestrogeni sono composti chimici di origine vegetale con una struttura bifenolica simile a quella degli estrogeni. L'interesse per i fitoestrogeni è nato da studi epidemiologici che hanno evidenziato nelle popolazioni asiatiche una incidenza più bassa, rispetto alle popolazioni occidentali, di tumore, di malattie cardiovascolari e, nelle donne, di disturbi correlati alla menopausa. Fra i vari fattori che, presumibilmente, potrebbero dar conto di queste differenze rientrano fattori genetici, dietetici e culturali. Gli studi di farmacologia di base hanno confermato per questi composti azioni biologiche molto complesse. I fitoestrogeni sembrano possedere sia attività estrogenica che antiestrogenica, da cui dipende il prevalere dell'una o dell'altra azione dalla quantità di estrogeni endogeni circolanti e da caratteristiche soggettive come il sesso, lo stato menopausale, la

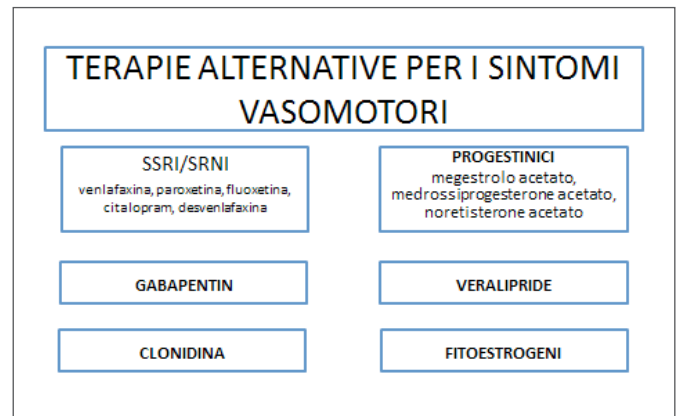


Figura 3 - Terapie alternative efficaci per il trattamento dei sintomi vasomotori

quantità e tipo di recettori estrogenici (alfa e beta) presenti nel tessuto bersaglio. Gli effetti variano non solo a seconda del fitoestrogeno studiato, ma anche del tessuto e della specie (occorre perciò molta cautela nell'extrapolare all'uomo dati ottenuti nell'animale). Al momento non esistono i presupposti per raccomandare l'impiego di questi integratori alle donne che manifestano sintomi menopausali. Anche se i dati epidemiologici lasciano ipotizzare possibili benefici, non è affatto dimostrato che extrapolando un solo fattore da una cultura alimentare e da uno stile di vita così diversi dai nostri si ottengano gli stessi effetti. Non vi sono prove che l'assunzione di fitoestrogeni (né di dosi massicce di soia e derivati) possa alleviare le vampate, i sudori notturni e altri sintomi come secchezza vaginale, alterazioni dell'umore né che prevenga l'osteoporosi né il tumore del seno. I dati clinici disponibili al momento lasciano ancora aperte troppe domande ma le risposte possono venire solo da ampi studi clinici randomizzati.

### {BIBLIOGRAFIA}

1. Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999, 340(23):1801-1811.
2. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K: Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009, 54(25):2366-2373.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ: Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012, 19(4):387-395.
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ: Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012, 97(4):1159-1168.
5. Wang Q, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C: Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *The American journal of clinical nutrition* 1994, 60(6):843-848.
6. Sternfeld B, Dugan S: Physical activity and health during the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011, 38(3):537-566.
7. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET: Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 904:502-506.
8. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET: Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000, 24(2):226-231.

9. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, Boyko EJ, Brunzell JD: Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009, 94(4):1104-1110.
10. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Holding S, Hepburn DA, Atkin SL: The biological variation of sex hormone-binding globulin in type 2 diabetes: implications for sex hormone-binding globulin as a surrogate marker of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004, 27(1):278-280.
11. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E: Sex hormone-binding globulin and glucose tolerance in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1997, 20(4):645-649.
12. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, Jackson AU, Lyssenko V, Sparso T, Thorleifsson G, Grallert H, Ferrucci L, Maggio M et al: Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Human molecular genetics* 2010, 19(3):535-544.
13. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S: Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009, 361(12):1152-1163.
14. Peter A, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Staiger H, Machicao F, Schleicher E, Fritsche A, Haring HU, Stefan N: Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes* 2010, 59(12):3167-3173.
15. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA: Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 2010, 18(3):604-610.
16. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrenes A, Sundsfjord J, Jenssen TG: Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, 91(1):145-153.
17. Mendelsohn ME: Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol* 2002, 89(12A):12E-17E; discussion 17E-18E.
18. Fu XD, Simoncini T: Non-genomic sex steroid actions in the vascular system. *Semin Reprod Med* 2007, 25(3):178-186.
19. Simoncini T, Genazzani AR: Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur J Endocrinol* 2003, 148(3):281-292.
20. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Caruso A, Varone G, Genazzani AR: Genomic and non-genomic effects of estrogens on endothelial cells. *Steroids* 2004, 69(8-9):537-542.
21. Simoncini T: Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. *Climacteric* 2009, 12 Suppl 1:6-11.
22. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, Eijkemans MJ, Valkenburg O, van Santbrink EJ, Fauser BC, van der Schouw YT: Lipid profile of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008, 15(5):919-923.
23. Welty FK, Stuart E, O'Meara M, Huddleston J: Effect of addition of exercise to therapeutic lifestyle changes diet in enabling women and men with coronary heart disease to reach Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goal without lowering high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2002, 89(10):1201-1204.
24. Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, Duscha BD, Kraus WE: Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol (1985)* 2007, 103(2):432-442.
25. Simkin-Silverman LR, Wing RR: Weight gain during menopause. Is it inevitable or can it be prevented? *Postgrad Med* 2000, 108(3):47-50, 53-46.
26. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992, 117(12):1016-1037.
27. Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006, 354(3):270-282.
28. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Kober L, Jensen JE: Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012, 345:e6409.
29. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, Guenel P: Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013, 8(11):e78016.
30. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006, 295(17):2057-2071.
31. Umland EM, Falconieri L: Treatment options for vasomotor symptoms in menopause: focus on desvenlafaxine. *Int J Womens Health* 2012, 4:305-319.

# Il dolore sessuale: dispareunia e vaginismo, neuroinfiammazione

Alessandra Graziottin\* e Dania Gambini\*\*

\*CENTRO DI GINECOLOGIA E SESSUOLOGIA MEDICA, H. SAN RAFFAELE RESNATI MILANO

PRESIDENTE DELLA FONDAZIONE GRAZIOTTIN PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA -ONLUS

\*\*GINECOLOGA, DIPARTIMENTO DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA, OSPEDALE SAN RAFFAELE, MILANO

## INTRODUZIONE

Il dolore sessuale rappresenta un sintomo frequente sempre più lamentato dalle pazienti in sede di visita ginecologica. Il ginecologo generalmente non ha ricevuto un'adeguata preparazione in merito e questo determina un ritardo diagnostico con terapie non corrette e/o incomplete. Il dolore sessuale ha infatti solide cause biologiche che possono essere individuate precocemente con un'anamnesi accurata per evitare cronicizzazioni e comorbidità (come, ad esempio, il dolore pelvico cronico, le cistiti recidivanti, la stipsi ostruttiva e la depressione reattiva). L'invio corretto allo specialista, quando indicato, porta alla riduzione del tempo di cura con ovvi vantaggi: in termini di costi quantizzabili, per visite mediche e farmaci, nonché per giornate di lavoro perdute, a causa del dolore in sé oltre che per le comorbidità associate; e non quantizzabili, in termini di sofferenza personale e di coppia, correlati al dolore fisico e psichico delle singole pazienti, oltre che al costo emotivo per la coppia in termini di frustrazioni, insoddisfazione e infelicità coniugale. [1].

### Definizione ed epidemiologia

Il termine *dispareunia* indica il persistente o ricorrente dolore coitale al tentativo di penetrazione, all'inizio della penetrazione o alla penetrazione completa. La dispareunia ha un'incidenza pari al 12-15% delle donne in età fertile [2] fino ad arrivare al 45.3% di quelle in post-menopausa che lamentano anche secchezza vaginale.

### Aspetti clinici

Dal punto di vista clinico il dolore ai rapporti viene distinto in dispareunia superficiale o introitale, quando il dolore è avvertito all'entrata della vagina, e *dispareunia profonda*, nella zona di cervice/fornice/ligamenti uterosacrali, a penetrazione completa, in base alla sede di insorgenza. La sede del dolore è rispettivamente associata a peculiari cause scatenanti (Tab 1), che sono diverse nell'età fertile e in post-menopausa.

*La dispareunia introitale in età fertile* può essere più frequentemente provocata da inadeguata eccitazione, vaginismo lieve/moderato, vestibolite vulvare/vestibulodinia provocata, esiti dolorosi di episiorrafia (frequenti e trascurati), mutilazioni genitali femminili con restringimento dell'introito vaginale, esiti di terapie vulvari, spesso dopo laser-terapia eccessivamente profonda per la cura della condilomatosi vulvare; sindrome dell'intrappolamento del nervo pudendo e/o nevralgia

del pudendo. Varicocele, aderenze, dolore addominale riferito e sindrome dell'intrappolamento del nervo cutaneo addominale (ACNES) sono cause meno frequenti e ancora controverse, ma che comunque andrebbero prese in considerazione nella diagnosi differenziale.

*La dispareunia introitale in postmenopausa* è causata da atrofia vulvovaginale per carenza estrogenica (in donne non trattate con terapia ormonale sostitutiva almeno locale, vaginale, e/o vulvare), distrofia vulvare e lichen sclerosus, chirurgia perineale (episiorrafia, colporrafia, perineorrafia posteriore), sindrome di Sjogren.

*Il dolore medio-vaginale*, che la donna assimila a volte all'introitale, a volte al dolore profondo, è evocato in forma acuta durante l'esame obiettivo con una leggera pressione sull'inserzione del muscolo elevatore dell'ano sulla spina ischiatica bilateralmente. È più frequentemente dovuto a una mialgia dell'elevatore dell'ano, trascurata causa biologica di dispareunia, perché l'ipertono associato porta ad un restringimento funzionale dell'entrata vaginale.

*La dispareunia profonda in età fertile* può essere provocata più frequentemente dall'endometriosi, dal dolore pelvico cronico o dalla malattia infiammatoria pelvica (PID).

*La dispareunia profonda in post-menopausa* può essere causata soprattutto dagli esiti di radioterapia pelvica e/o di chirurgia vaginale radicale.

Le differenti cause possono sovrapporsi o associarsi al dolore coitale con meccanismi patofisiologici complessi e dinamici.

Il termine di vaginismo indica la persistente difficoltà della donna a consentire l'introduzione nella propria vagina del pene, di un dito e/o di un oggetto, associata a variabile fobia del coito. Colpisce lo 0.5-1% delle donne fertili e rappresenta il 15-17% della popolazione trattata per dolore coitale. Il vaginismo viene classificato in diversi gradi, basati sulla gravità della fobia e sull'entità della contrattura muscolare (Tabella 2).

## VULVODINIA

Nell'ambito del dolore sessuale ricopre una notevole importanza la vulvodinia, condizione patologica definita da un dolore cronico localizzato nell'area vulvare e persistente da almeno 3 - 6 mesi. Si tratta in realtà di un vocabolo che include un'ampia varietà di condizioni cliniche vulvari, con differenti eziologie e fisiopatologie, ma tutte con un sintomo comune: un dolore cronico invalidante, continuo o intermittente, spontaneo o provocato [3].



La vulvodinia può provocare dispareunia all'inizio della penetrazione (dipareunia introitale). Un rapporto doloroso può peggiorare il dolore vulvare, per il microtraumatismo mucoso che causa o peggiora, e concorrere a mantenerlo. Può manifestarsi spontaneamente oppure può essere provocata da uno stimolo tattile, inclusi un abbigliamento troppo stretto o la stimolazione fisica dell'area vulvare, in occasione del rapporto sessuale o della visita medica. Può essere generalizzata, ossia estesa a tutta l'area vulvare, o circoscritta all'area vestibolare (vestibolite vulvare o vestibolodinia provocata), al clitoride (clitoralgia), alla mucosa periuretrale o a una porzione limitata della vulva (Tabella 3).

Negli Stati Uniti, il 15% delle donne soffre di dolore vulvare cronico, nell'arco della vita. Nonostante i sintomi siano più frequenti durante l'età riproduttiva (l'incidenza dei sintomi è maggiore nelle giovani fra i 18 e i 25 anni), dagli studi emerge che ne soffre anche circa il 4% delle donne fra i 45 e i 54 anni, e un altro 4% fra i 55 e i 64: nel 50% dei casi, il dolore limita o impedisce i rapporti sessuali [2].

La vulvodinia riconosce un'etiopatogenesi complessa e ad oggi non del tutto chiarita. Si ritiene che sia epifenomeno di patologia immuno-mediata, con iperattivazione del mastocita (la prima linea di difesa del nostro corpo alla base dell'immunità aspecifica) e ipertono del muscolo elevatore dell'ano. Quando questo muscolo è cronicamente iperattivo (iperattività "miogena", associata o meno a fobia della penetrazione) riduce anatomicamente l'entrata della vagina. Questo espone la mucosa vestibolare introitale alle microabrasioni meccanicamente provocate da ogni tentativo di penetrazione. Un fattore che può contribuire a questo processo è l'inadeguata eccitazione genitale, dovuta a propria volta: a) all'inibizione riflessa che il dolore provoca sulla lubrificazione vaginale e sulla congestione vulvare, e/o b) alla paura del dolore, sia esso cronico o acquisito. Il danno meccanico alla mucosa attiva immediatamente la risposta dei mastociti [1] che sono alla base del quadro infiammatorio tipico di questa condizione patologica. Risulta infatti un aumento della concentrazione di mastociti e di mastociti attivati, ovvero con conseguente degranolazione e rilascio dei mediatori infiammatori a livello della mucosa vestibolare di donne affette da vulvodinia localizzata [4,5].

#### RUOLO DEL MASTOCITA

I mastociti sono la principale sorgente di mediatori dell'infiammazione [6]. Queste cellule periferiche sono localizzate nel derma, vicino ai vasi sanguigni, alle terminazioni nervose e ai dotti ghiandolari. Il loro citoplasma è pieno di granuli sferici contenenti numerosi fattori implicati nell'infiammazione neurogenica, come il Nerve Growth Factor, NGF, il fattore di necrosi tumorale, le proteasi e le citochine [7]. Gli stimoli fisici, chimici e meccanici attivano i mastociti locali provocandone la degranolazione, con conseguente secrezione dei mediatori che mediano tutte le risposte fisiche dell'infiammazione: *tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa, ossia edema tissutale, rossore, calore, dolore, riduzione funzionale*. Inoltre sensibilizzano e inducono la proliferazione delle fibre nervose C. Queste fibre rilasciano ulteriori mediatori dell'infiammazione, incluso il NGF, che a sua volta aumenta la proliferazione delle terminazioni nervose del dolore e la degranolazione dei

#### A) Fattori biologici

1. Cause di dispareunia superficiale/introitale e/o medio-vaginale:
  - » Infettive: vulviti, vaginiti, cistiti, vestibolite vulvare
  - » Infiammatorie: iper-attivazione dei mastociti
  - » Anatomiche: imene cribroso, agenesia vaginale, S.Rokitansky
  - » Muscolari: primitiva o secondaria all'iperattività/ipertono dell'elevatore dell'ano
  - » Ormonali: atrofia vulvo-vaginale
  - » Iatrogene: esiti di episiotomia/trafia, chirurgia perineale, radioterapia pelvica (RT)
  - » Neurologiche: dolore nocicettivo, dolore neuropatico, malattie neurologiche (sclerosi multipla), neuropatia periferica, da chemio e/o RT
  - » Immunitarie: sindrome di Sjogren
  - » Vascolari
2. Dispareunia profonda
  - » Endometriosi
  - » Malattia infiammatoria pelvica (PID)
  - » Varicocele pelvico
  - » Dolore pelvico cronico e dolore riferito
  - » Esiti di radioterapia endovaginale (brachiterapia)
  - » Sindrome da intrappolamento di nervi cutanei addominali (ACNES)

#### B) Fattori psicosessuali

- » Co-morbilità con disordini del desiderio e dell'eccitazione o vaginismo
- » Abusi sessuali
- » Depressione e/o disturbi d'ansia
- » Catastrofismo come modalità psicologica dominante
- » Tabù e inibizioni educative

#### C) Fattori relazionali

- » Mancanza di intimità emotiva
- » Preliminari inadeguati
- » Conflitti nella coppia (verbali e/o fisici)
- » Abusi sessuali
- » Scarsa compatibilità anatomica (dimensioni del pene e/o genitali femminili infantili)
- » Insoddisfazione sessuale e inadeguata eccitazione successiva

modificata da A. Graziottin, Il dolore segreto, Mondadori, Milano, 2005

Tabella 1 - Eziologia della dispareunia

Gradi	Descrizione semeiologica
I	Spasmo dell'elevatore dell'ano, che scompare con la rassicurazione
II	Spasmo dell'elevatore, che persiste durante la visita ginecologica/urologica/proctologica
III	Spasmo dell'elevatore e sollevamento delle natiche al solo tentativo di visita ginecologica
IV	Spasmo dell'elevatore, inarcamento dorsale, adduzione delle cosce, difesa e retrazione
XO	Rifiuta la visita

modificata da Lamont AJOG, 1979

Tabella 2 - Classificazione del vaginismo

<ul style="list-style-type: none"> <li>- cronico / ininterrotto</li> <li>- intermittente / episodico</li> <li>- spontaneo</li> <li>- provocato</li> <li>- generalizzato</li> </ul>	<p><b>Localizzato / limitato a:</b>                  area vestibolare (vestibolite vulvare)                  clitoride (clitoralgia)                  mucosa periuretrale                  una porzione limitata della vulva</p>	<p><b>In comorbilità con:</b>                  Patologie mediche:                  » Vaginiti ricorrenti da Candida                  » Sindrome della vescica dolorosa                  » Sindrome del colon irritabile                  » Endometriosi                  » Fibromialgia                  » Cefalea                  » Ansia e depressione                  Disturbi sessuali:                  » - Dispareunia introitale                  » -cistiti post-coitali                  » - perdita del desiderio                  » - secchezza vaginale                  » - anorgasmia coitale                  » - evitamento sessuale</p>
--	--	--

Tabella 3 - Caratteristiche del dolore nella vulvodinia

mastociti, causando iperalgesia, e amplificando la risposta infiammatoria [8]. I mastociti svolgono dunque un ruolo molto complesso nel processo infiammatorio, e la loro densità nel tessuto infiammato cambia nel tempo. Quando il tessuto è interessato da una risposta infiammatoria acuta, la concentrazione dei mastociti è alta.

Quando l'infiammazione diventa cronica, il loro numero si riduce e si osserva un parallelo incremento nella proliferazione delle fibre nervose, indotte dal Nerve Growth Factor (NGF) rilasciato dai mastociti stessi. La proliferazione delle fibre del dolore è responsabile dell'iperalgia, mentre la loro superficializzazione oltre la membrana basale fino all'interno della mucosa è responsabile della cosiddetta allodinia, che indica il viraggio della percezione da tattile a dolore urente. Sintomo che non è affatto "psicogeno" bensì dovuto a precisi sovvertimenti della citoarchitettura della mucosa vestibolare. Quando la diagnosi non è tempestiva e le cure sono tardive o inadeguate, il dolore vira da nocicettivo, ossia indicatore "amico" di danno acuto in corso, a *cronico* fino a diventare *neuropatico, ossia malattia in sé*. Questo avviene quando l'infiammazione si estende alla microglia e ai centri cerebrali superiori. In qualsiasi momento si può verificare una riattivazione dei mastociti con un'accentuazione dei sintomi o un'accelerazione del processo infiammatorio neurogenico.

Nelle donne, le fluttuazioni estrogeniche ovulatorie e, soprattutto, premenstruali sono un potente fattore di degranulazione mastocitaria e di peggioramento dei sintomi infiammatori genitali e sistemici, con parallela riaccutizzazione catameniale di molte patologie autoimmuni e infiammatorie.

Quando i tentativi di penetrazione sono ricorrenti, e/o il danno coitale persistente, e/o fattori concomitanti come una vaginite da Candida contribuiscono ulteriormente allo stato infiammatorio, si verificano queste tre conseguenze:

1. Il mastocita viene iperattivato, con una sovrapproduzione di molecole dell'infiammazione e di neurotrofine come il Nerve Growth Factor (NGF).
2. Una proliferazione delle fibre nervose del dolore, responsabile dell'iperalgia introitale e dell'allodinia.
3. L'iperattività del pavimento pelvico.

Questo circolo vizioso può verificarsi anche a ritroso: ossia iniziando con una ricorrente/cronica infiammazione della mucosa introitale, provocata da infezioni (ad esempio da Candida, Herpes, Gardnerella vaginalis), danni fisici (terapia laser o diatermocoagulazione), agenti chimici (sapone, profumi, gel doccia o altre sostanze allergizzanti), allergia, fattori iatrogeni (episiotomia-episiotomia, o qualsiasi altro intervento chirurgico perineale, come per esempio la rimozione di una cisti del Bartolini), stili di vita (come l'uso

di jeans troppo stretti), stimoli neurogeni, che inducano l'iperattivazione del mastocita, la contrazione difensiva del muscolo elevatore dell'ano e la proliferazione delle fibre nervose del dolore indotta dal NGF [1]. Con il passare del tempo si verifica una stretta reciprocità fra vulvodinia e dispareunia (dolore sessuale): si assiste generalmente ad una progressione della vulvodinia da provocata (da uno stimolo genitale o sessuale, o dall'esame ginecologico) a spontanea, da localizzata a generalizzata, con una progressiva comorbilità con sintomi vescicali; questa situazione determina la perdita acquisita del desiderio sessuale, associato generalmente a disturbi dell'eccitazione mentale e genitale, e dell'orgasmo coitale, sino al progressivo evitamento del rapporto sessuale, con importanti conseguenze sulla qualità dell'intimità fisica ed emotiva, e sulla relazione di coppia.

#### NEUROINFIAMMAZIONE E DOLORE CRONICO

L'infiammazione periferica e la neuroinfiammazione possono alterare l'attività neuronale sia periferica che centrale, contribuendo in tal modo allo sviluppo dei sintomi psicosomatici ed emotivi della depressione [9,10]. È stato infatti dimostrato come il dolore cronico si associ frequentemente a disturbi d'ansia e depressione [11,12] come accade in ambito ginecologico nelle donne affette da endometriosi, vulvodinia, cistite interstiziale [10,13,14].

L'infiammazione cronica, il dolore pelvico cronico e la depressione rappresentano ormai una triade tipica che suggerisce l'esistenza di meccanismi patogenetici comuni, la cui individuazione risulta fondamentale per un corretto e completo approccio terapeutico. È noto infatti come la depressione riduca la soglia del dolore ed incrementi la sua percezione, oltre al fatto che il dolore stesso predisponga allo sviluppo della depressione, soprattutto se cronico. La disregolazione del sistema immunitario rappresenta il punto di partenza comune: è il mastocita il sensore del processo infiammatorio e immune [15], come coordinatore dei processi infiammatori periferici [6], e nello sviluppo e mantenimento della neuroinfiammazione mediante la sua capacità di interagire direttamente o indirettamente con la glia [16,17,18], influenzando così l'elaborazione del dolore a livello centrale. L'attivazione del mastocita è inol-

tre responsabile della persistente infiammazione alla base del dolore pelvico cronico e nei disturbi dell'umore [19].

In base alla definizione della International Association for the Study of Pain il dolore pelvico cronico è un dolore persistente della durata superiore ai 6 mesi, percepito a livello pelvico [20]. Risulta frequentemente associato a disturbi emotivi e comportamentali; l'86% delle donne con dolore pelvico cronico legato ad endometriosi è affetta da depressione [21]. È stato inoltre dimostrato come i disturbi dell'umore siano più frequenti nelle donne con vulvodinia [22].

## LA VULVODINIA E LE SUE COMORBILITÀ

### La sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale (Pain Bladder Syndrome, PBS/ Interstitial Cystitis, IC)

Si stima che più di metà delle pazienti con vulvodinia abbiano sintomi di urgenza e frequenza urinaria, e di dolore sovrapubico. Questa condizione è definita sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale (Pain Bladder Syndrome, PBS/ Interstitial Cystitis, IC). La PBS/IC è una patologia cronica e gravemente debilitante della vescica, con un decorso che è normalmente caratterizzato da attacchi e remissioni, con una prevalenza di circa il 4% [23]. Diversi studi hanno dimostrato un incremento del numero di mastociti attivati a livello vescicale nei pazienti con PBS/IC [24].

Si tratta di una sensazione fastidiosa (dolore, pressione, discomfort) percepita a livello vescicale, associata a sintomi del basso tratto urinario della durata superiore alle 6 settimane in assenza di infezioni o altre cause organiche note [25]. È stato recentemente dimostrato che il 60% delle donne affette da cistiti ricorrenti non complicate risulta affetta da vestibolite vulvare/vestibulodinia provocata [26].

*La sindrome dell'intestino irritabile* (Irritable Bowel Syndrome, IBS) è un disturbo gastrointestinale molto diffuso, caratterizzato da dolore addominale, gonfiore, ed alvo alterno. Molte pazienti hanno almeno una comorbilità somatica, e molte soddisfano i criteri diagnostici di altri disordini funzionali. Numerosi studi riportano una maggiore prevalenza di disturbi sessuali fra le pazienti affette da IBS, fra cui disparesunia, e un peggioramento dei sintomi della stessa IBS dopo i rapporti [27]. Dai dati istologici attuali, alla base della IBS c'è un quadro infiammatorio progressivo della parete intestinale; non si tratta quindi di una patologia psicosomatica ma di un vero e proprio processo infiammatorio indotto da diversi fattori (cibo, allergie, antibiotici, malattie sistemiche), che portano ad una iperattivazione del mastocita [28].

Tutti gli studi concordano nell'affermare che la sovrapposizione fra questi disturbi (vulvodinia, sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale, sindrome dell'intestino irritabile) è maggiore di quanto ci si aspetterebbe in base alle loro percentuali di prevalenza prese separatamente. Inoltre, le pazienti con più di una patologia presentano sintomi più gravi, una più elevata incidenza di disturbi psicopatologici, e una qualità di vita complessivamente più bassa di quelle con una sola patologia. Molte pazienti affette da vulvodinia assumono ansiolitici e antidepressivi per stati ingravescenti di ansia e depressione, spesso secondari al dolore vulvare [29]. La sovrapposizione tra queste patologie è legata a meccanismi neuronali centrali e periferici di cross-sensitizzazione tra gli organi pelvici [30].

Regione vulvare:	Ispezione visuale e vulvosopia Ispezione visuale Q-tip test
	- Valutazione del pavimento pelvico, in condizioni statiche e dinamiche - Ispezione vaginale - Palpazione bimanuale e valutazione di eventuali dolorabilità mediovaginali (mialgia del muscolo elevatore, uretrite, trigonite) e profonde, in comorbilità (endometriosi, PID)
	Modificato da Graziottin & Murina, Vulvodinia, Springer Verlag, 2011

Tabella 4 - Esame fisico della paziente con vulvodinia

### Diagnosi di vulvodinia

L'anamnesi attenta ed accurata è fondamentale per capire la sede del dolore e le sue modalità di insorgenza, oltre all'analisi dell'intensità e delle caratteristiche del dolore stesso; l'attenzione ai sintomi correlati è un fattore chiave per la diagnosi precoce delle comorbilità [1].

In sede di visita ginecologica, l'ispezione visuale della regione vulvare è il primo importante passo nella valutazione della vulva, del perineo e della regione perianale (Tab. 4)

La vulvosopia consente di valutare la natura di eventuali lesioni vulvari in modo molto dettagliato [31] come ad esempio i cambiamenti cromatici associati a infiammazioni o a malattie neoplastiche della vulva, abrasioni ed alterazioni morfologiche (lichen sclerosus e planus, granuloma vulvare fissuratum).

### Valutazione del pavimento pelvico

La valutazione clinica del pavimento pelvico inizia con la semplice osservazione dei muscoli durante le attività di contrazione e rilassamento. L'osservazione del perineo e dell'area introitale nella posizione litotomica dorsale, durante l'esecuzione di una contrazione di Kegel (nella quale la donna contrae per 10 secondi i muscoli utilizzati per interrompere il flusso di urina, e poi li rilassa per altri 10 secondi), permette di notare che le pazienti con pavimento pelvico ipertonico spesso presentano una tale tensione muscolare "a riposo" da non riuscire a produrre ulteriore forza contrattile e realizzare quindi una vera contrazione. L'ipertono può essere evidenziato da un "perineo breve" o corto, convenzionalmente con una lunghezza inferiore ai 2 cm, misurando la distanza tra la forchetta e l'ano. Ci sono molte scale per valutare la forza, il tono e la dolorabilità/sensibilità, ma sono tutte soggettive e non validate. Molte pazienti risulteranno presentare la massima dolorabilità lungo il bordo laterale del muscolo elevatore dell'ano, nel punto in cui il muscolo si inserisce sull'arco tendineo dell'elevatore. Un eventuale dolore, spontaneo o provocato, nel terzo inferiore della parete anteriore della vagina dovrebbe essere accuratamente approfondito, perché può associarsi a comorbilità vescicali (cistalgia, uretralgia, trigonite, cistite post-coitale, sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale) che sono riportate da molte pazienti con vulvodinia.

### Ispezione vaginale

La vagina deve essere esaminata alla ricerca di possibili atrofie, ulcerazioni o perdite anormali. Di notevole importanza è la misurazione del pH vaginale, usando una cartina a stretto range (pH 4-7). In caso di candidiasi vulvovaginale, il pH è normale (4.0-4.5); un pH superiore a 4.7 normalmente è indicativo di

una vaginosi batterica, una tricomoniasi, o un'infezione mista. Un vetrino o un preparato con soluzione fisiologica dovrebbe essere fatto routinariamente per identificare la presenza di lieviti e miceti, ma anche per escludere la presenza di "clue cells", indicativa di vaginosi batterica, e di tricomonas.

### Terapia

Ogni terapia dovrebbe essere finalizzata alla cura dei meccanismi eziologici sottesi al disturbo e/o al processo fisiopatologico coinvolto. Questo obiettivo è difficile da raggiungere nel caso della vulvodinia, a causa dell'eterogeneità dei fattori implicati nell'eziologia del fenomeno. La vulvodinia, infatti, può essere il risultato finale o l'espressione comune di numerosi processi patologici, al punto che un'unica strategia medica può essere inadeguata ad affrontare tutti i casi che si presentano in consultazione. L'approccio multidisciplinare è indispensabile se sono presenti comorbidità, come succede in caso di sindrome della vescica dolorosa, di sindrome dell'intestino irritabile, di endometriosi, specie se sono coinvolte localizzazioni extraginecologiche, e/o se sono presenti fattori predisponenti alle comorbidità, come è il caso dell'ipertono dell'elevatore dell'ano: comorbidità e cofattori etiopatogenetici che possono richiedere allora l'intervento di altri specialisti: gastroenterologo, neurologo, psichiatra, urologo, fisioterapista, psicoterapeuta e/o psicologo clinico.

Per bloccare l'infiammazione il primo passo è ridurre gli stimoli agonisti che facilitano la degranulazione mastocitaria associato alla somministrazione di farmaci antagonisti della degranulazione stessa. Tra gli stimoli agonisti si riconoscono:

- A. Infezioni e infiammazioni, di cui l'attore principe è la *Candida Albicans*: ecco il razionale del trattamento con antimicotici sistemici per ridurre la *Candida* anche nel grande serbatoio intestinale, dove prolifera specie in seguito a cure antibiotiche;
- B. Stimoli chimici locali (sapone, detergenti, idratanti, ammorbidenti) che possono iperattivare un mastocita già predisposto a degranulare per lo stato infiammatorio in corso, in una mucosa sottile e vulnerabile;
- C. Stimoli fisici: spesso la vulvodinia compare dopo trattamenti locali con laser o diatermocoagulazione (per esempio per condilomatosi) che hanno attivato un'infiammazione neurogena con iperattività mastocitaria;
- D. Fluttuazioni degli estrogeni, potenti degranulatori mastocitari: questo spiega i "flares", i peggioramenti del dolore che circa un terzo delle donne con vulvodinia riporta in fase perimenzstruale, ed è il razionale di un intervento volto ad eliminare il ciclo (con progestinici o contraccettivi orali in continua);
- E. Rapporto sessuale: la penetrazione rappresenta il fattore precipitante della vestibulodinia (vulvodinia localizzata) per le microabrasioni che il coito determina sulla mucosa vestibolare in condizioni di secchezza vaginale, di mancata o inibita eccitazione a causa del dolore e della paura della penetrazione e dell'ipertono muscolare che restringe l'entrata vaginale;
- F. Stimolo neurogeno: il mastocita può degranulare anche per stimoli nervosi che viaggiano per via

retrograda lungo le vie sensoriali. Questo dialogo stretto tra mastocita e fibra nervosa del dolore, ben dimostrato in ambito sperimentale, può spiegare sia la stretta interazione tra infiammazione cronica e dolore cronico, sia il peggioramento del dolore in condizioni di stress, fisico e/o psichico;

Il mastocita può poi essere riportato ad una normale o più fisiologica funzionalità agendo in modo antagonista sulla degranulazione, tramite principi attivi come la palmitoiletanolamide PEA che agiscono sul recettore cannabinoide del mastocita, riducendo la degranulazione e la liberazione di fattori infiammatori e di NGF nei tessuti. Il PEA riduce il dolore in diversi modelli di infiammazione pelvica [32]. Ha inoltre un'azione antidepressiva [33] dimostrandosi un preparato ideale per il controllo del dolore pelvico cronico in comorbidità con i disturbi d'ansia e depressivi.

Un altro principio attivo di grande interesse, per efficacia e maneggevolezza, è l'acido *alfa-lipoico* (ALA). L'ALA è un potente *antiossidante endogeno* che svolge principalmente tre funzioni: agisce come antiossidante, come *coenzima del metabolismo energetico cellulare* e come *antinfiammatorio* (Gomes & Negrato 2014, 34). Dati di evidenza ne hanno dimostrato l'efficacia nella neuropatia diabetica, nella neuropatia da chemio terapia. L'esperienza clinica ne mostra un buon impatto anche sul dolore neuropatico genitale [35].

### Riduzione della componente algica con blocco/riduzione della nocicezione periferica

- » La stimolazione nervosa elettrica transcutanea (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS) è una tecnica che consente di effettuare una neuromodulazione attraverso uno stimolo elettrico [36].
- » Farmaci orali: gli antidepressivi triciclici (TCAs) costituiscono un'opzione farmacologica appropriata per il trattamento della vulvodinia, in particolare per il dolore spontaneo e generalizzato. Il razionale è che gli antidepressivi e, in particolare l'amitriptilina, hanno una potente azione anti-infiammatoria agendo sia sulla microglia sia sui neuroni, probabilmente mediata da un'azione antagonista sulla degranulazione mastocitaria, cui si aggiunge un possibile effetto inibitorio sulla percezione del dolore di tipo centrale. La dose iniziale di amitriptilina deve essere bassa, e va aumentata gradualmente sino a quando la paziente risponde alla cura o manifesta inaccettabili effetti collaterali. Inoltre non può essere interrotta improvvisamente, ma va ridotta gradualmente per evitare effetti indesiderati. Gli effetti collaterali più comuni sono: fatica cronica ("fatigue"), secchezza alla bocca, aumento di peso, stipsi; talvolta possono verificarsi anche aritmie e altri disturbi cardiaci, motivo per cui il farmaco va usato con particolare cautela nelle pazienti anziane. Gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRIs) si sono dimostrati efficaci nella cura del dolore neuropatico, ma finora non sono stati studiati in modo approfondito in relazione al dolore vulvare. L'effetto antidolorifico è inferiore a quello degli antidepressivi triciclici, con un NNT (number-needed-to-treat) combinato di

5 per gli SNRIs e di 2.3 i triciclici. Di conseguenza, le linee guida dell'European Federation of Neurological Societies raccomandano gli SNRIs come trattamento di seconda linea. Altri farmaci utilizzabili per la vulvodinia sono il gabapentin e il pregabalin. A differenza del gabapentin, il pregabalin assunto oralmente presenta una farmacocinetica lineare, con una bassa variabilità tra soggetti. Questo permette di stabilire una relazione dose-risposta più prevedibile, perché le concentrazioni plasmatiche crescono linearmente con la dose somministrata.

Sono state poi proposte iniezioni locali di corticosteroidi e/o anestetici a livello dei trigger points, il blocco del nervo pudendo fino ad arrivare all'intervento chirurgico di escissione del vestibolo vaginale (si tratta ovviamente di metodiche ultraspecialistiche, da riservare a pazienti selezionate che non rispondono in alcun modo ai trattamenti convenzionali. Gli esiti sono variabili, con un trend attuale sempre più attento a utilizzare la terapia medica e riabilitativa, invece di quella chirurgica).

#### **Riduzione del dolore associato all'ipertono del muscolo elevatore dell'ano**

Trattamento delle disfunzioni del pavimento pelvico associate. Per rilassare i muscoli del pavimento pelvico iperattivi e contratti ci sono molti metodi efficaci.

1) La terapia fisica è efficace nel ridurre l'ipertono muscolare e include un ampio spettro di tecniche che possono essere utilizzate con profitto: esercizi di rilassamento, massaggio interno (vaginale) ed esterno, pressione sui trigger point, biofeedback

elettromiografico e dilatatori vaginali.

Il muscolo elevatore dell'ano iperattivo può essere rilassato grazie all'iniezione intramuscolare di tossina botulinica, massimamente indicata nelle forme di ipertono "miogeno" più frequenti nella vestibulodinia associata a dispareunia primaria (fin dai primi rapporti sessuali, lifelong), che è spesso sottesa da un vaginismo primario [37]. L'azione primaria della neurotossina botulinica è la chemiodenervazione del muscolo tramite il blocco del rilascio presinaptico di acetilcolina alla giunzione neuromuscolare, con conseguente paralisi/rilassamento (reversibile) del muscolo stesso [38]. Nell'uso terapeutico, la tossina botulinica si è dimostrata efficace anche nella cura dei disturbi del pavimento pelvico caratterizzati da anomalie funzionali dei meccanismi di tensione e rilassamento dei muscoli, come il vaginismo. In questi casi, il botulino può essere iniettato anche nei muscoli bulbospongioso e pubococcigeo [38]. La massima efficacia si ha tuttavia nell'iniezione sul centro tendineo del perineo e sul muscolo elevatore dell'ano, purché la terapia farmacologica sia associata ad adeguata terapia sessuologica e farmacologica degli altri fattori – fobici e psicodinamici – associati al vaginismo.

#### **CONCLUSIONI**

**I**l dolore sessuale presenta un'alta prevalenza nelle donne. Ha solide cause biologiche che meritano di essere diagnosticate e trattate in modo tempestivo e multidisciplinare. Il ginecologo/a è il medico che per cultura, formazione e competenza specifica sulle patologie genitali e pelviche ha la massima probabilità di fare una diagnosi tempestiva e una terapia adeguata, in sinergia con altri specialisti, quando indicato.

#### **{BIBLIOGRAFIA}**

1. Graziottin A, Murina F. Vulvodinia Springer Verlag, Milano, 2011.
2. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;10;281(6):537-44.
3. Bachmann G, Rosen R, Pinn V. et al. Vulvodynia: a state-of-the-art consensus on definitions, diagnosis and management. *J Reprod Med*. 2006;51(6): 447-456.
4. Bohm-Stark 2004, Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G, Rylander E, Torebjörk E. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2001;94:177-183.
5. Leclair CM, Goetsch MF, Korcheva VB, Anderson R, Peters D, et al. Differences in primary compared with secondary vestibulodynia by immunohistochemistry. *Obstet Gynecol* 2011;117: 1307-1313.
6. Kinet, J.P. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation *Immunological Reviews* 2007;217:5-7.
7. Theoharides, C.T., Kempuraj, D., Tager, M. et al. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunological Reviews* 2007;217:65-78.
8. Graziottin A. Mast cells and their role in sexual pain disorders. In: Goldstein A, Pukall C, Goldstein I. (Eds), *Female Sexual Pain Disorders: Evaluation and Management*, Blackwell Publishing 2009:176-179.
9. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-741.
10. Poleshuck EL, Bair MJ, Kroenke K, et al. Pain and depression in gynecology patients. *Psychosomatics* 2009;50:270-276.
11. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2011;13:1009-1023.
12. Rausa M, Cevoli S, Sancisi E, et al. Personality traits in chronic daily headache patients with and without psychiatric comorbidity: an observational study in a tertiary care headache center. *J Headache Pain*. 2013; 4;14(1):22.
13. Silva GP, Nascimento AL, Michelazzo D, et al. High prevalence of chronic pelvic pain in women in Ribeirão Preto, Brazil and direct association with abdominal surgery. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1307-1312.

14. Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, et al. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:171-175.
15. Beghdadi W, Madjene LC, Benhamou M, et al. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity. *Front Immunol* 2011;2:37.
16. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology* 2013 .
17. Nelissen S, Lemmens E, Geurts N, et al. The role of mast cells in neuroinflammation. *Acta Neuropathol* 2013;125: 637-650.
18. Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(1):3-18.
19. Gureje O, Ademola A, Olley BO. Depression and disability: comparisons with common physical conditions in the Ibadan study of aging. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):2033-8.
20. Engeler D, Baranowski AP, Elneil S, et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology* 2012.
21. Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:88-92.
22. Khandker M, Brady SS, Vitonis AF, et al. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodynia. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:1445-1451.
23. Baranowski AP et al. Diagnostic criteria, classification and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an essic proposal. *European Urology* 2007.
24. Rudick CN, Bryce PJ, Guichelaar LA, et al.(2008) Mast cell-derived histamine mediates cystitis pain. *PLoS One* 2008;3:e2096
25. Hanno P, Andersson KE, Birder L, et al. Chronic pelvic pain syndrome/bladder pain syndrome: taking stock, looking ahead: ICI-RS 2011. *NeuroUrol Urodyn* 2012;31(3):375-83.
26. Salonia A., Graziottin A. et al. Secondary provoked vestibulodynia in sexually-active women with recurrent uncomplicated urinary tract infections. *J Sex Med.* 2013;10(9):2265-73.
27. Tachawiwat K, Cheewadhanaraks S. Prevalence of irritable bowel syndrome among patients with mild-moderate and severe chronic pelvic pain. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(10):1257-60.
28. Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 1290-1298.
29. Graziottin A. Psychogenic causes of chronic pelvic pain and impact of chronic pelvic pain on psychological status (including physical and sexual abuse). In: Vercellini P. (Ed), *Chronic pelvic pain in women*, John Wiley & Sons , Chapter 3, 29-39, 2011.
30. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience* 2007;149: 660-672.
31. Sideri M, Murina F, Bianco V, et al. The Role of Vulvoscopy in the Evaluation of Dyspareunia. In A. Goldstein, C. Pukall & I. Goldstein, *Female Sexual Pain Disorders*, 1st edition, Blackwell Publishing, 2009;32-42.
32. Esposito G, Capoccia E, Turco F. et al. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR- $\alpha$  activation. *Gut* 2013 .
33. Crupi R, Paterniti I, Ahmad A, et al. Effects of palmitoylethanolamide and luteolin in an animal model of anxiety/depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12: 989-1001.
34. Dionisi B, Anglana F, Inghirami P, et al. Use of transcutaneous electrical stimulation and biofeedback for the treatment of vulvodynia (vulvar vestibular syndrome): result of 3 years of experience. *Minerva Ginecol.* 2008;60(6):485-91.
35. Gomes and Negrato. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014, 6:80-86
36. Graziottin A. Acido alfa-lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche in Graziottin A. (a cura di): *Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Menopausa precoce: dal dolore alla salute"*, organizzato dalla fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna –Onlus, Milano 27 marzo 2015, p.131-146 – disponibile su [www.alessandragraziottin.it](http://www.alessandragraziottin.it)
37. Bertolasi L, Frasson E, Cappelletti JY, et al. Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1008-16.
38. Graziottin A. Bertolasi L. Tossina botulinica in ginecologia: vaginismo e comorbilità associate
39. in: Porta M. Bentivoglio A. Cassetta E. (a cura di), *La dose fa la differenza. Il moderno impiego della tossina botulinica tra rimedio e veleno*, Carocci, Roma, 2014, p. 178-195

# Clomifene citrato o inibitori dell'aromatasi per l'induzione dell'ovulazione?

Stefano Palomba, Caterina Materazzo, Giovanni Battista La Sala  
UNITÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA DELLA RIPRODUZIONE, IRCCS - ASMN DI REGGIO EMILIA, ITALIA  
CORRISPONDENZA: STEFANOPALOMBA@TIN.IT

## ABSTRACT

{ITA} L'Anovularietà Normogonadotropica, tra cui la sindrome dell'ovaio policistico (polycystic ovary syndrome, PCOS), è una delle principali cause di infertilità. Una recente meta-analisi ed uno studio randomizzato controllato suggeriscono l'uso di inibitori dell'aromatasi, ossia letrozole, come farmaco efficace e trattamento di prima linea per ripristinare la fertilità in queste pazienti.

{ENG} Normogonadotropic Anovulation, including polycystic ovary syndrome (PCOS), is a leading cause of infertility. A recent meta-analysis and a randomized controlled trial suggest the use of aromatase inhibitors, i.e. letrozole, as effective drug and first-line treatment to restore fertility in these patients.

## INTRODUZIONE

L'Anovulazione Normogonadotropica, nota anche come anovulazione di classe II secondo la classificazione della *World Health Organization (WHO)*, è una delle principali cause di infertilità. Fino al 90% delle pazienti con infertilità anovulatoria normogonadotropica di tipo II WHO sono affette da sindrome dell'ovaio policistico (polycystic ovary syndrome, PCOS), che, a sua volta, è una delle principali cause di infertilità [1]. La PCOS è un disordine endocrino comune che colpisce soprattutto le donne in età riproduttiva con tassi di prevalenza fino al 10% [2]. Mentre diversi meccanismi ancillari sono stati proposti come co-fattori per spiegare la subfertilità nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico, dalla riduzione endometriale e/o competenza oocitaria [3] all'aumento del rischio di complicanze della gravidanza [4], dati basati sull'evidenza mettono in luce una potenziale alterazione della fertilità in queste pazienti solo in presenza di oligo-anovulazione [5]. In letteratura sono disponibili dati non a lungo termine che dimostrano che le pazienti con PCOS sono più infertili rispetto alla popolazione generale: le popolazioni subfertili PCOS che hanno effettuato cicli di fecondazione in vitro (in vitro fertilization, IVF) hanno la stessa capacità riproduttiva dei controlli [6] e studi di coorte suggeriscono che le donne con PCOS hanno, al termine della loro vita riproduttiva, lo stesso potenziale di donne non affette da PCOS. Questi dati potrebbero dipendere da una migliore riserva ovarica [7-10], che può influire sulla finestra di riproduzione durante l'invecchiamento, e/o sull'efficacia dei trattamenti per il miglioramento della fertilità.

Gli ultimi 50 anni hanno visto un incremento notevole riguardante la sperimentazione sulle tecniche di induzione dell'ovulazione. L'uso di gonadotropina si è dimostrato un trattamento efficace, ma richiede competenze e comporta elevati costi diretti e indiretti (a causa del monitoraggio follicolare) e un alto

rischio di ovulazione multipla, gravidanze multiple, e sindrome da iperstimolazione ovarica (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) [11].

Purtroppo, queste problematiche sono sempre più frequenti e sono clinicamente significative per le donne con PCOS poiché non è facile prevedere la caratteristica risposta multi-follicolare, né questa può essere controllata regolando il dosaggio delle gonadotropine. A tal proposito, molte tecniche e trattamenti, come il clomifene citrato (CC) e/o metformina [12,13], sono stati proposti e introdotti nella pratica clinica al fine di ottenere mono-ovulazioni in modo semplice ed economico. Ciò è particolarmente importante in considerazione del tasso estremamente elevato di gravidanze multiple in tutto il mondo correlato all'induzione dell'ovulazione [11]. I dati scientifici evidenziano che l'uso di ogni specifico trattamento è molto eterogeneo e apparentemente dipendente dalla specializzazione medica / competenze del personale medico (endocrinologi, ginecologi e medici generali) [14].

## IL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA PER L'ANOVULAZIONE: IL PRINCIPALE CAMPO DI BATTAGLIA PER I VECCHI E NUOVI FARMACI STIMOLANTI LA FERTILITÀ.

Il CC (nome chimico 1-[p (b-dietilaminoetossi) fenil]-1,2-difenilcloroetilene) è stato originariamente sviluppato per l'uso clinico dalla Wm. S. Merrell Co nel 1956 e fu approvato per l'uso nelle donne con anovulazione nel 1967. Quasi 50 anni dopo, il CC rappresenta la strategia di trattamento di prima linea nella maggior parte dei casi di infertilità anovulatoria ed è ancora oggi il farmaco più usato in tutto il mondo per le terapie dell'infertilità [15]. A causa della presenza del gruppo dietilamminico, il clomifene è talvolta definito un catecol-estrogeno, anche se la porzione di catecolamina della molecola appare del tutto inerte e solo la porzione difeni-

lica è attiva. Il CC è costituito da una miscela racemica di due stereoisomeri: lo zuclomifene (cis-isomero trans-clomifene) e l'enclomifene (trans-isomero cis-clomifene). Lo zuclomifene (38% del composto) ha proprietà estrogeniche ed anti-estrogeniche, mentre l'enclomifene (62% del composto) è un "puro" anti-estrogeno. Lo zuclomifene è circa cinque volte più potente dell'enclomifene nell'indurre l'ovulazione. Il primo ha un'emivita relativamente breve, mentre il secondo ha una *clearance* lunga e può accumularsi nel corso di cicli consecutivi. In particolare, dopo somministrazione orale di 50 mg di CC, le concentrazioni plasmatiche massime di zuclomifene si verificano dopo 6 ore e la sua emivita è di 5 giorni. L'enclomifene, invece, raggiunge il picco di concentrazione plasmatica più lentamente e può essere escreto per almeno 6 settimane. Pertanto, il CC è un modulatore selettivo non steroideo del recettore degli estrogeni con proprietà sia estrogeniche che antiestrogeniche. La somministrazione di CC induce il rilascio delle gonadotropine dall'ipofisi mediante il legame delle sue molecole ai recettori degli estrogeni presenti nell'ipotalamo ed interferisce in tal modo con i normali meccanismi di *feedback* (ad esempio, bloccando l'effetto di *feedback* negativo dell'estradiolo). Ciò porta ad un'aumentata e prolungata secrezione di FSH, che a sua volta stimola la crescita follicolare (Fig.1). Considerando la farmacodinamica e farmacocinetica del CC, la sua somministrazione ripetuta induce un effetto cumulativo con un aumento di circa il 50% al mese dei livelli basali. In tal modo, nonostante l'uso di un dosaggio invariato, il CC è più efficace nell'indurre l'ovulazione durante il secondo e/o terzo ciclo di somministrazione. Inoltre, dopo il trattamento a lungo termine, l'accumulo di enclomifene induce effetti anti-estrogenici deboli e prevalenti.

Il CC rimane il trattamento di scelta come prima linea per l'anovulazione per diversi motivi: i suoi costi sono bassi, può essere somministrato per via orale, ha pochi effetti collaterali,

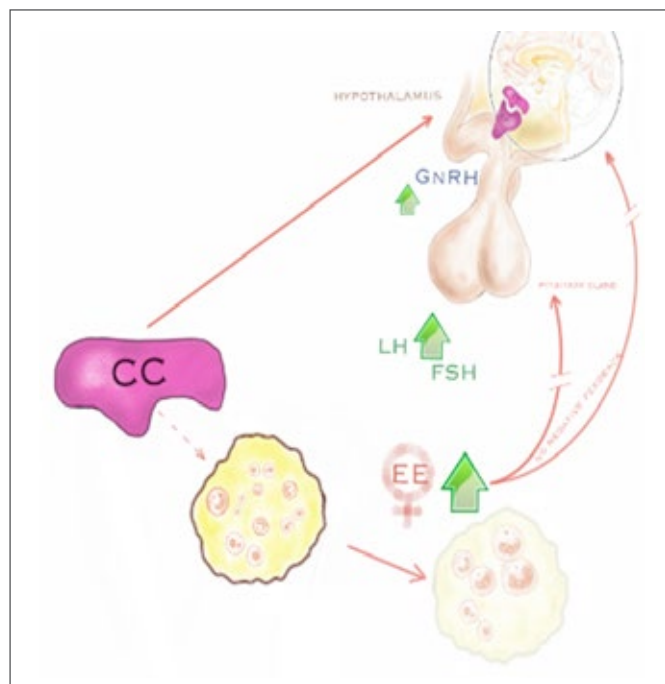


Figura 1 Meccanismo d'azione del Clomifene Citrato

è generalmente considerato sicuro sulla prole ed è ragionevolmente efficace. Sono stati riportati tassi di successo concernenti il trattamento con CC per l'induzione dell'ovulazione nelle pazienti con PCOS dal 60% all'80%. Più del 70% di coloro che ovulano rispondono a livelli di dosaggio di 50 o 100 mg. Nel complesso, la fecondità per ciclo risulta essere circa il 30% nelle donne che ovulano in risposta al trattamento. Nonostante il divario tra i tassi di ovulazione e la gravidanza, probabilmente a causa degli effetti anti-estrogenici legati al CC su endometrio e/o ovaio (difetto di fase luteale e/o follicologenesi) [16], una meta-analisi di studi randomizzati controllati (randomized controlled studies, RCTs), ha confermato la chiara efficacia di CC rispetto al placebo nell'indurre l'ovulazione (OR 7,47, IC 95% 3,24-17,23) e nell'ottenere una gravidanza (OR 5,77, IC 95% 1,55-21,48) [17]. Nuovi studi clinici [18,19] hanno confermato l'efficacia di CC per il trattamento dell'infertilità anovulatoria nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico, riportando tassi cumulativi di ovulazione e nati vivi di circa il 50% e 30%, rispettivamente.

Un gruppo di lavoro ha valutato i potenziali trattamenti per l'infertilità in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico e ha definito il CC come terapia di prima linea per queste pazienti [20]. Tuttavia, quest'ultimo non dovrebbe essere somministrato per più di 3 cicli anovulatori al dosaggio massimo (resistenza al CC) o per più di 6 cicli ovulatori (fallimento del CC) [15]. Questo gruppo di lavoro ha considerato altri trattamenti sperimentali (ad esempio, gli inibitori dell'aromatasi, IA) da impiegare solo in casi selezionati (per esempio, metformina nei pazienti con intolleranza al glucosio) [20]. Nel 2013, l'Istituto Nazionale per l'Eccellenza Clinica (NICE) ha pubblicato le linee guida per la gestione dell'infertilità [21]. Tali orientamenti hanno sottolineato che la somministrazione di IA non dovrebbe essere offerta ai pazienti con infertilità inspiegata né a pazienti con anovulazione di tipo II secondo l'OMS come prima linea e/o seconda linea di trattamento (pazienti CC-resistenti). Recentemente, la Società Americana di Medicina Riproduttiva (ASRM) ha pubblicato un documento sull'uso di CC per il trattamento dell'infertilità [15].

Anche se sono trascorsi solo pochi anni, un numero crescente di studi clinici sono stati pubblicati e molte meta-analisi hanno fornito nuove proposte in materia di induzione dell'ovulazione. Uno degli enzimi chiave responsabili dello sviluppo (e il trattamento) di molte malattie ormono-dipendenti è il citocromo P450. Un citocromo P450 di particolare interesse per le malattie non maligne e maligne dipendenti dagli ormoni sessuali è l'aromatasi, un complesso enzimatico ubiquitario (ma principalmente rappresentato nelle cellule della granulosa e tessuto adiposo) responsabile della conversione di steroidi C19 [androgeni come androstene-3, 17-dione (A) e testosterone (T)] a steroidi C18 (estrogeni come estrone ed estradiolo rispettivamente) mediante la perdita del gruppo metilico C-19 dal substrato e la formazione di un anello A-benzoide (aromatizzazione o 3-idrossilazione). In tal modo, esso catalizza la tappa limitante nel processo di sintesi degli estrogeni (Fig.2). Gli IA di terza generazione (anastrozolo, letrozolo, exemestane) sono generalmente presi in considerazione, e sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA), come terapie adiuvanti di prima linea per il cancro al seno esprimente il recettore per gli estrogeni (RE), [22]. Gli IA non steroidei



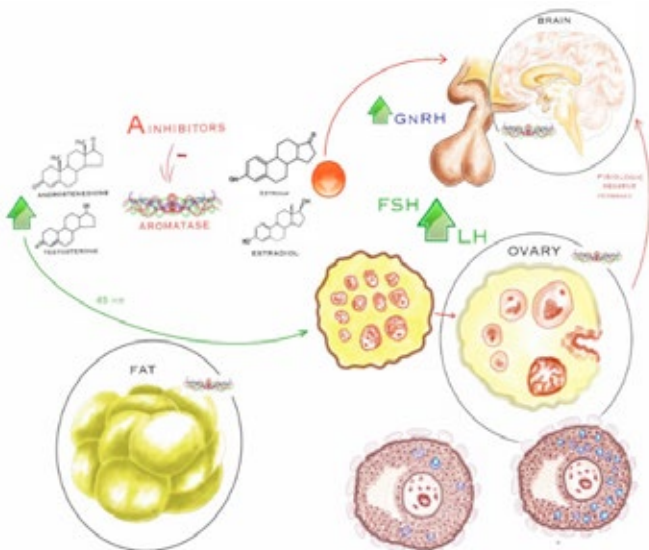


Figura 2 Meccanismo d'azione degli Inibitori delle Aromatasi

specifici e reversibili, come il letrozolo e anastrozolo, hanno effetti inducenti l'ovulazione mediante l'inibizione della conversione degli androgeni a estrogeni. Il conseguente stato ipoestrogenico acuto libera l'asse ipotalamo-ipofisi dal feedback negativo degli estrogeni, che a sua volta aumenta la secrezione di FSH e lo sviluppo del follicolo ovarico. Gli IA aumentano i livelli sierici dell'ormone luteinizzante (LH), dell'androstenedione (A), e di testosterone (T); l'aumento intraovarico acuto dei livelli di androgeni agisce sulla crescita follicolare, aumentando così la sensibilità follicolare all'FSH mediante l'amplificazione genica di FSH e/o la stimolazione del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1), che può essere sinergico con l'FSH [23,24]. Il normale feedback negativo di FSH con l'inibina non sembra essere influenzato dagli IA. In realtà, sotto somministrazione di AI, non è stato dimostrato antagonismo del recettore dell'estrogeno (né periferico né centrale) e il meccanismo di protezione fisiologica per l'ovulazione multipla e la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) dovrebbe essere conservato in quanto, nel momento in cui il follicolo dominante cresce e i livelli di estrogeni aumentano, si verificano la normale soppressione di FSH e l'atresia dei follicoli crescenti più piccoli. Nonostante questo complesso meccanismo, nessuna differenza nella dinamica follicolare è stata rilevata tra letrozolo (a dosi basse e alte) e cicli naturali [25]. Questi IA hanno emivite relativamente brevi (~ 45 ore), così vengono risparmiati gli effetti negativi sui tessuti bersaglio degli estrogeni. Ciò sembra particolarmente vero per l'endometrio. Inoltre, è stato ipotizzato che la soppressione delle concentrazioni degli estrogeni nella circolazione e nei tessuti periferici può risultare in un'up-regulation dei recettori degli estrogeni nell'endometrio, portando ad una rapida crescita endometriale una volta che viene ripristinata la secrezione degli estrogeni [26]. Dati clinici comparativi hanno dimostrato che la somministrazione di letrozolo è legata ad un aumento dello spessore endometriale (versus CC) nonostante le inferiori concentrazioni sieriche di estradiolo. Gli effetti del letrozolo sull'endometrio (versus placebo e CC) sono stati testati, senza mostrare alcun effetto deleterio sui marcatori endometriali di ricettività [27]. A causa di questi meccanismi, si ipotizza che gli IA possano avere

proprietà ottimali come induttori dell'ovulazione in termini di crescita monofollicolare e sviluppo endometriale, fattori molto importanti per l'impianto dell'embrione.

Nel 2000, Mitwally e Casper sono stati i primi a proporre l'uso di IA come agenti per indurre l'ovulazione. Essi hanno dimostrato che 7 donne con PCOS su 10 hanno ovulato con il letrozolo (2,5 mg al giorno dal 3° al 7° giorno delle mestruazioni indotte); due gravidanze singole sono stati ottenute. Nel 2001, gli stessi ricercatori (2001) hanno confermato l'efficacia del letrozolo anche in 12 pazienti infertili con sindrome dell'ovaio policistico CC resistenti; l'ovulazione si è verificata in 9 pazienti e la gravidanza in 3 (due delle quali erano gravidanze cliniche Singleton e l'altra era una gravidanza biochimica). Nonostante i molti limiti, tra cui le piccole dimensioni del campione, il disegno "aperto" e l'uso di un singolo ciclo di farmaco, lo studio ha suggerito per la prima volta che il letrozolo può essere efficace come farmaco per la fertilità in terapia naïve e/o in pazienti CC-resistenti con sindrome dell'ovaio policistico.

Da allora, gli IA sono stati usati da soli o in combinazione con gonadotropine per la stimolazione ovarica controllata nella non-FIV e/o cicli di fecondazione in vitro per le pazienti infertili con PCOS, con endometriosi, o infertilità inspiegata, per la conservazione della fertilità in pazienti con tumori ormonosensibili sesso, per pazienti infertili con risposta scarsa, e così via [28]. Tuttavia, il principale campo di interesse clinico è rimasto quello delle pazienti con PCOS CC-resistenti o naïve alla terapia in queste pazienti. Le evidenze sulla valutazione dell'efficacia degli IA per l'induzione dell'ovulazione e la gravidanza nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico che sono CC-resistenti o naïve al trattamento sono promettenti. Gli studi hanno riportato tassi per gli IA che vanno dal 54,6% al 90,6% per l'ovulazione e dal 9,1% al 40,6% per la gravidanza, che non sono significativamente diversi da quelli ottenuti con CC (37,5-80,6% e 0-18,8%, rispettivamente). Gli ampi range dei tassi di ovulazione e di gravidanza osservati tra i risultati degli studi pubblicati sono molto interessanti. Diversi fattori possono spiegare queste discrepanze, comprese le caratteristiche delle pazienti e i metodi per valutare gli endpoints. Sono state utilizzate molteplici definizioni per la diagnosi di PCOS, per la determinazione della resistenza al CC e la rilevazione della gravidanza. Anche l'indice di massa corporea (body mass index, BMI) medio delle pazienti variava in modo significativo, da magro a grave obesità.

La maggior parte degli studi e dei dati pubblicati sono stati sull'impiego di letrozolo per indurre l'ovulazione; meno si sa circa l'anastrozolo, probabilmente perché studi clinici iniziali di fase 2 non hanno dimostrato alcun vantaggio significativo rispetto al CC [29]. Anche se il letrozolo a dosi di 1-5 mg / die inibisce l'attività dell'aromatasi per il 97% -99%. Il regime posologico per il letrozolo, negli studi pubblicati, variava da 2,5 mg / die a 7,5 mg / die per cinque giorni (generalmente dosi fisse dal giorno 3 al giorno 7), mentre l'anastrozolo era impiegato con dosi fisse di 1mg al giorno per cinque giorni. Una singola dose di 20 mg di letrozolo è stata utilizzata anche per migliorare la compliance delle pazienti, ma l'esperienza scientifica nell'uso di tale protocollo è limitata. Sembra che dosi più elevate (5 o 7,5 mg al giorno) di letrozolo consentano un periodo di stimolazione più breve e un maggiore reclutamento di follicoli, anche se nessun beneficio riproduttivo nell'induzione

dell'ovulazione è stato riportato rispetto a dosi più basse (2,5 mg al giorno) [30]. Il Letrozolo è stato anche proposto in protocollo step-up con dosaggio incrementale (da 2,5 mg al giorno 3 fino a 10 mg il giorno 6) [31] o in protocollo esteso (continuando il letrozolo fino a 7-10 giorni se non si osserva alcun follicolo crescente dopo il trattamento usuale di 5 giorni) [32]. Il protocollo generalmente impiegato (cinque giorni di somministrazione a dosi standard in fase proliferativa precoce) è totalmente empirico e basato sull'esperienza clinica con il protocollo con CC. Tuttavia, non è stato ancora pubblicato uno studio di individuazione della dose con un buon potere statistico ed un buon disegno di studio relativo al miglior dosaggio, i tempi e la durata sia del trattamento con letrozolo che con anastrozolo e quasi tutti i dati disponibili sugli IA nell'induzione dell'ovulazione provengono da studi su animali (scimmie, ratti, e così via).

#### MEDICINA BASATA SULLEVIDENZA O EVIDENZA BASATA SULLA MEDICINA?

**I**n una recente revisione sistematica con sintesi dei dati, il letrozolo è stato confrontato con il placebo, con l'anastrozolo, con il CC, e con il CC più metformina. Non sono state trovate differenze statisticamente significative nei tassi di gravidanza, tassi di nati vivi, e tassi di aborto spontaneo. Allo stesso modo, i tassi di gravidanza multipla non erano statisticamente differenti per il letrozolo rispetto ad altri trattamenti [33]. Una recente revisione sistematica di studi randomizzati controllati con meta-analisi, aggiornata ad ottobre 2013 e comprendente nove studi e 1.783 partecipanti, ha concluso che il letrozolo è associato a tassi di natalità molto più elevati di quanto sia il CC (OR 1,64, 95% CI 1,32-2,04) [13]. Inoltre, la qualità delle evidenze valutate in base ai gradi di raccomandazione, valutazione, sviluppo e valutazione (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, GRADE), è stata considerata bassa a causa della scarsa trasparenza dello studio nel riportare i metodi ed in considerazione dei risultati più favorevoli negli studi riportanti i nati vivi come end point primario [13]. Quindi, nessuna raccomandazione possibile è stata fornita dagli autori che hanno suggerito in riferimento ai reperti pubblicati una certa cautela [13].

Studi pubblicati di recente sono stati principalmente disegnati e dimensionati per valutare gli *endpoints* surrogati, che non sempre sono correlati con la gravidanza. Solo uno studio esaminato ha confrontato i tassi di gravidanza a termine, mentre gli altri non hanno specificato se le pazienti fossero state seguite fino al parto. Si tratta di una modifica importante da applicare per i *trials future*, poichè un unico bambino in buona salute dovrebbe essere l'outcome ottimale del trattamento, tenendo presente la sicurezza di ogni intervento per le mamme [34].

Sulla base di questi dati, Legro et al. ha recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* una grande multicentrico randomizzato in gruppi paralleli controllati in doppio cieco (Pregnancy in PCOS *trial* II, PPCOS II), il cui scopo era quello di dimostrare la superiorità del letrozolo come trattamento di prima linea per l'infertilità anovulatoria nelle donne con PCOS, avendo il CC come braccio di confronto [19]. Lo studio è il più grande (750 donne con PCOS come dimensione del campione) *trial* sull'infertilità ad indagare l'efficacia

di un induttore dell'ovulazione. Un'elevata trasparenza scientifica è stata fornita anche seguendo gli standard più recenti. L'endpoint primario è stato il tasso cumulativo dei nati vivi e, tra gli endpoint secondari, la sicurezza sulla prole. Nonostante il fatto che il letrozolo è risultato significativamente più efficace del CC, la differenza assoluta tra i bracci era inferiore al previsto (8,4% vs. 10%) in considerazione del tasso cumulativo dei nati vivi del 27,5% e del 19,1% per il braccio con letrozolo e con CC, rispettivamente. Da segnalare, il tasso di gravidanza singola in donne che hanno ovulato è stato significativamente più alto dopo la somministrazione di letrozolo che dopo somministrazione di CC (34% vs 26%, rispettivamente).

Un'ovvia domanda è se le conclusioni dello studio di Legro e collaboratori possono essere tradotte in pratica clinica su scala globale. Il peso corporeo della paziente è noto influenzare il tasso di successo di induzione dell'ovulazione. I dati disponibili in letteratura sul letrozolo (tra cui lo studio di Legro) hanno considerato una popolazione di donne con PCOS con BMI molto alto (includere le pazienti con obesità moderata e grave); le caratteristiche cliniche delle pazienti statunitensi con PCOS sono probabilmente molto diverse da quelle delle pazienti europee o asiatiche, dove le popolazioni PCOS possono includere una certa proporzione di pazienti magre, normopeso o in sovrappeso [31]. Nei paesi europei, e in particolare nell'area del Mediterraneo, la prevalenza di obesità nelle pazienti con PCOS è significativamente più bassa e vi è una differenza di circa 10 punti nei BMI tra le popolazioni PCOS [35]. Questa preoccupazione è particolarmente vera per lo studio di Legro, in cui le partecipanti allo studio avevano un BMI medio superiore a 35 kg / m<sup>2</sup>, e i tassi di nati vivi riportati sono stati inferiori a quelli riportati in letteratura. Da notare che, a differenza del CC, il letrozolo ha dimostrato di essere più efficace nelle donne obese rispetto alle pazienti non-obese. D'altra parte, potrebbe essere anche ipotizzato un effetto benefico del letrozolo superiore al CC nelle donne magre con PCOS (anche se sono sempre più rare) in considerazione dell'azione anti-estrogenica del CC.

Le partecipanti incluse nello studio di Legro e colleghi non sono state arruolate in alcun intervento sullo stile di vita. Inoltre, in molti paesi (e basati sul buon senso), qualsiasi trattamento per migliorare la fertilità dovrebbe seguire i cambiamenti nello stile di vita e non dovrebbe iniziare prima che venga conseguita la perdita di peso al fine di trarre qualsiasi degli effetti benefici sulla riproduzione (inclusa la salute delle madri e dei bambini) [34].

Una delle principali preoccupazioni nel campo della medicina riproduttiva, e in medicina in generale, è il valore scientifico degli RCT pragmatici volti a valutare l'impatto di un intervento su una grande popolazione non molto selezionata e degli RCT esplicativi che hanno lo scopo di valutare un potenziale meccanismo di azione di un intervento che studi un campione ben selezionato con caratteristiche specifiche. A mio avviso, sempre più (e probabilmente troppo) la ricerca si basa sulla valutazione della efficacia clinica di un intervento, bypassando gli studi di base e traslazionali che mirano a valutare il potenziale meccanismo di azione, il miglior regime, e i fattori predittivi di efficacia. Solo ulteriori studi sull'efficacia su grandi ma ben selezionate popolazioni e secondo fattori predittivi dovrebbero essere progettati. Attualmente, in letteratura ci sono pochis-

simi studi per la ricerca dei dosaggi sulla somministrazione di letrozolo, sulla durata del trattamento e il numero totale di cicli di somministrazione, aventi per endpoint il rapporto rischio-beneficio. E' chiaro che un intervento che è utile per la popolazione in generale sarebbe stato considerato il "Sacro Graal". Tuttavia, le scienze mediche hanno chiarito nel corso degli anni il ruolo dei trattamenti su misura e delle strategie personalizzate; tali trattamenti su misura sono ancora più importanti nelle pazienti con PCOS, data la loro eterogeneità [4]. Nel corso degli anni, specialmente per la personalizzazione oncologica, e contrariamente a quanto suggerito dai fan della medicina basata sull'evidenza "pura", le analisi di sottostudio sono diventate cruciali per definire i fattori per la progettazione di uno studio su una popolazione ben selezionata. E' chiaro che le sotto-analisi sono comunemente sottodimensionate per rilevare le differenze nell'endpoint primario. Tuttavia, esse sono utili per la stratificazione delle pazienti e per valutare l'effetto delle caratteristiche cliniche / biochimiche delle pazienti. In questa prospettiva, gli ampi studi clinici dovrebbero essere considerati come un "vaso di Pandora" da cui estrarre informazioni utili per l'individualizzazione del trattamento [35]. A questo proposito, la filosofia della "taglia unica" è perdente, specialmente per una malattia eterogenea come la PCOS, mentre dovremmo essere in grado di identificare una "impronta digitale" di ogni paziente e, quindi, il miglior trattamento da suggerire.

Lo studio di Legro del 2014 è stato progettato per testare la differenza tra i bracci per tasso di alla nati vivi superiore al 10% (anche se era circa l'8%) [19]. Questo punto è importante; infatti, i criteri di inclusione per l'arruolamento sono stati anovulazione combinata con iperandrogenismo o PCO (ovaio policistico, PolyCystic Ovary, PCO) o entrambi (Rotterdam 2004). Anche se i due bracci erano ben equilibrati in termini di incidenza di PCO e di numero medio di conta dei follicoli antrali, sapere se i risultati principali sono stati analizzati in base al diverso fenotipo è essenziale per individuare la migliore candidata per la somministrazione di letrozolo o CC. Le pazienti con irsutismo non hanno avuto una valutazione dei livelli di androgeni nel siero, contrariamente a quanto suggerito dai criteri ESHRE / ASRM del 2012. Secondo la letteratura, l'iperandrogenemia è un predittore di risposta ovulatoria al CC [16]. Essa può, tuttavia, essere anche un indicatore di attività anormale dell'aromatasi. Gli IA potrebbero così agire in maniera subottimale (o anche meglio) nelle pazienti iperandrogeniche. Inoltre, poiché sono ad alto rischio di ovulazione multipla e gravidanza multipla, le pazienti con un'alta conta di follicoli antrali come le pazienti affette da PCOS con PCO potrebbero beneficiare della somministrazione di letrozolo in termini di sviluppo di follicoli multipli, tasso di gravidanza multipla e rischio OHSS. Sebbene le recenti linee guida pubblicate da The Endocrine Society [5] suggeriscono nessuna distinzione tra i diversi fenotipi PCOS nella pratica clinica al momento della diagnosi, riteniamo che conoscere la presenza / assenza di tutte le caratteristiche della PCOS aiuterà non solo i ricercatori, ma anche i clinici nella corretta gestione di queste pazienti [4].

In medicina, come in tutte le bioscienze, è importante ricordare gli insegnamenti del passato. Non più di cinque anni fa, il New England Journal of Medicine ha pubblicato un confronto randomizzato tra CC e metformina è [18], in cui è stata rile-

vata una significativa efficacia di CC sulla metformina. Una sottoanalisi in seguito alla pubblicazione di tale studio ha dimostrato una significativa influenza del genotipo e fenotipo delle pazienti nello spiegare i dati controversi, e una recente meta-analisi [36] ha dimostrato la mancanza di superiorità di CC sulla metformina in donne non obese con sindrome dell'ovaio policistico (con un BMI inferiore a 32). Al momento, numerose società scientifiche (ad es quella australiana, greca, e così via) ancora suggeriscono l'uso di metformina per le pazienti con PCOS.

E' possibile accettare i dati di Legro [19] ed i dati della meta-analisi di Franik [13] sulla migliore efficacia del letrozolo rispetto al CC senza critiche o scetticismo. Tuttavia, accettare e prendere in considerazione la migliore efficacia del letrozolo rispetto al CC non significa che il letrozolo deve essere considerato un nuovo trattamento di prima linea per le donne anovulatorie con PCOS. In realtà, al momento non sappiamo come un trattamento di prima linea con letrozolo possa modificare le successive fasi terapeutiche. Poiché ogni trattamento potenzialmente seleziona una popolazione che può essere più o meno sensibile ad ulteriori trattamenti, non si può escludere che le pazienti che in precedenza hanno ricevuto letrozolo possano avere bisogno di una strategia di gestione diversa.

Inoltre ancora non sappiamo come definire il fallimento o la resistenza al letrozolo (ed anche al CC).

Le linee guida internazionali [17, 16] suggeriscono di usare non più di 150 mg al giorno di CC per non più di 6 cicli. Sebbene i dati più recenti [34] supportino l'uso di CC per più di 6 cicli, molti medici evitano trattamenti a lungo termine con CC, nonostante cicli ovulatori, a causa degli effetti deleteri sull'endometrio causati dall'accumulo del farmaco (Fig. 3).

In questa prospettiva, non è chiaro se le medie di "fallimento" dopo CC e letrozolo siano le stesse. Il fallimento con letrozolo

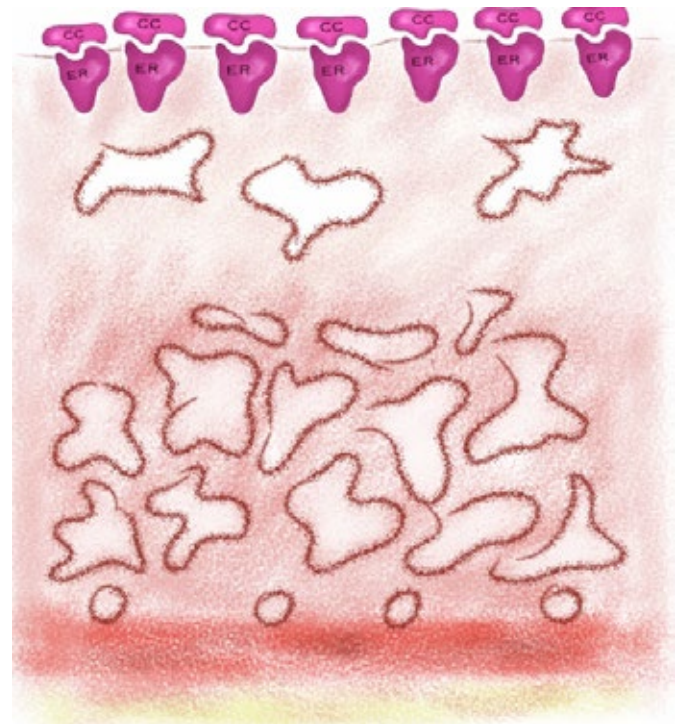


Figura 3 Recettori estrogenici a cui si lega il CC a livello endometriale

deve essere gestito (in modo più aggressivo) come infertilità inspiegata mentre le pazienti che riportano un fallimento terapeutico con CC potrebbero trarre beneficio da altri induttori dell'ovulazione con minore impatto endometriale. Quale potrebbe essere il ruolo del CC in una futura era del letrozolo? Potrebbe essere un trattamento di seconda linea nelle pazienti in cui il letrozolo ha fallito? O potrebbe non avere più alcun ruolo? La metformina potrebbe davvero migliorare l'efficacia nelle pazienti letrozolo resistenti, come suggerito da un RCT pilota?

Come spiegato sopra, il letrozolo ha dimostrato di esercitare un meccanismo d'azione potenzialmente più sicuro di quello del CC in termini di riduzione del tasso di gravidanza multipla. Inoltre, nel più grande RCT pubblicato [19], nessun beneficio è stato rilevato nella somministrazione di letrozolo. In letteratura, il trattamento con CC è legato a tassi di gravidanza multipla fino all'11% [11], mentre un tasso del 7,4% è stato osservato nel PPCOS II, dopo un impiego ottimale che è stato attentamente monitorato durante la sperimentazione clinica. Non ci si può fare a meno di chiedere se un tasso di gravidanza multipla di più del doppio di quello del letrozolo (3,4%) sia clinicamente significativo, anche se non statisticamente significativo. Il letrozolo potrebbe avere un limite di sicurezza superiore a quello del CC nella pratica clinica e in un ambiente di non-ricerca?

Attualmente, nessun RCT volto a valutare l'efficacia degli IA è mai stato eseguito in Europa. Uno studio è stato effettuato negli Stati Uniti [19] e tutti gli altri in Asia e in Africa [13]. Pertanto, la differenza genetica nella risposta al letrozolo, non può essere esclusa.

#### MAMME E BAMBINI SANI COME *END-POINTS* PRIMARI PER GLI STUDI SULL'INFERTILITÀ

**I**l CC è un farmaco ben tollerato e il suo profilo di sicurezza a breve termine è ben noto. I disturbi visivi (tra cui visione offuscata o doppia, scotomi, e sensibilità alla luce) sono specifici (<2% di prevalenza) ma rari e reversibili. Effetti collaterali meno specifici includono tensione mammaria, dolore pelvico, e nausea (tutti osservati nel 2% -5% dei casi). Gli eventi avversi principali sono legati al suo effetto anti-estrogenico. In particolare, il CC può inibire l'adeguato ispessimento endometriale, e ciò può influenzare l'impianto. Inoltre, la riduzione del muco cervicale può influenzare la penetrazione degli spermatozoi. Altri effetti avversi degli anti-estrogeni sono vampate di calore, gravidanze multiple (2-13%), dolori addominali e iperstimolazione ovarica (1-6%) [17].

Gli IA sono anch'essi considerati comunemente ben tollerati, con un tasso molto basso di effetti collaterali, che sono considerati idiosincratichi quando appaiono durante l'induzione dell'ovulazione (es dolore muscolare) [32]. Inoltre, solo una recente valutazione complessiva degli effetti collaterali legati al trattamento ha dimostrato la vera sicurezza a breve termine degli IA [19].

È stato anche ipotizzato un possibile nesso di causalità tra l'uso di CC e vari tipi di tumori maligni (ad es. melanoma, carcinoma tiroideo e tumori della sfera genitale femminile). Tuttavia, gli studi disponibili su questo argomento hanno delle limitazioni metodologiche, come l'esiguo numero di *outcomes*, follow-up brevi ed incomplete e l'incapacità di controllare potenziali fat-

tori confondenti; pertanto, ulteriori studi ben disegnati sono necessari [15].

Un altro aspetto da considerare per quanto riguarda l'impiego di IA / letrozolo è il potenziale rischio per il feto. Anche se non è biologicamente plausibile nel contesto dell'induzione dell'ovulazione in considerazione della breve emivita, della mancanza di accumulo di metaboliti, delle basse dosi utilizzate e del *timing* di somministrazione, un'elevata incidenza di malformazioni cardiache e delle ossa è stata ipotizzata nei bambini di donne trattate con letrozolo [37]. Tuttavia, molte studi tra cui due longitudinali [19,30] hanno dimostrato l'assoluta sicurezza di letrozolo. Sono anche attesi i dati provenienti dalla Valutazione delle Gravidanze Multiple Intrauterine della Stimolazione Ovarica (Assessment of Multiple Intrauterine Gestations of Ovarian Stimulation, AMIGOS) e dal PPCOS-II sulla salute della prole a 3 anni di follow-up [37].

Inoltre, in modelli animali il letrozolo ha dimostrato di essere teratogeno quando si verifica l'esposizione durante l'organogenesi, ma anche embriotossico e fetotossico, e la FDA negli Stati Uniti ha classificato il letrozolo tra i farmaci di gravidanza di categoria D, suggerendo evidenza positiva di rischio di danno fetale umano. D'altra parte, il CC è classificato dalla FDA come farmaco di gravidanza di categoria "X", dal momento che il rischio di danno fetale supera nettamente i potenziali benefici. Inoltre, l'evidenza disponibile per quanto riguarda il profilo di sicurezza a lungo termine del CC è limitata e datata, ed i lavori più recenti sono stati pubblicati per valutare la sicurezza del letrozolo [37]. In modelli animali, il CC ha alterato la fecondazione oocitaria e lo sviluppo embrionale; nell'uomo il suo impiego è stato associato a rischio di difetti congeniti 3 volte maggiore e ad un rischio aumentato di difetti del tubo neural e anomalie cardiovascolari nella prole [37].

In base a quanto detto, dovrebbe essere obbligatorio escludere sempre la gravidanza mediante dosaggio sierico della gonadotropina corionica umana prima di somministrare letrozolo o CC, ed alle pazienti dovrebbe essere consigliato di evitare l'esposizione involontaria e incontrollata al farmaco.

Una questione importante riguarda i costi di trattamento. La letteratura scientifica afferma di frequente che il CC e il letrozolo sono due farmaci a basso costo. Tuttavia, va sottolineato che il letrozolo costa 3 volte di più del CC. Sono necessari ulteriori studi volti a valutare il costo di ogni trattamento corretto per i nati vivi sani.

#### CONCLUSIONI

**C**ome dice una famosa canzone, "Tutto sommato è solo un altro mattone nel muro". Tuttavia, la somministrazione di letrozolo non può essere considerata il primo step per l'induzione dell'ovulazione nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico solo in base alle recenti evidenze [19]. In questo caso, tutte le "vecchie" strategie e gli algoritmi per l'induzione dell'ovulazione devono essere modificati e quelli nuovi richiederanno conferma scientifica.

La somministrazione degli IA per l'induzione dell'ovulazione è ancora empirica sotto molti aspetti. Pertanto, sono necessari ulteriori studi prima che il letrozolo possa essere raccomandato come trattamento di prima linea per l'induzione dell'ovulazione nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico. Al momento, infatti, i dati di efficacia sono limitati a donne con

PCOS e dimostrano che il letrozolo è almeno altrettanto efficace nell'induzione dell'ovulazione quanto il CC. Non è noto se gli IA possono essere utili anche in pazienti non PCOS con anovulazione di tipo II sec. l'OMS. Nonostante non ci sia una plausibilità biologica per sospettare problemi di sicurezza in considerazione della farmacocinetica degli IA, l'era "evidence-based" richiede ulteriori dati clinici concernenti la sicurezza

sulla prole. Questo, tuttavia, è vero anche per il CC. Infine, la ricerca clinica sull'efficacia e la sicurezza degli IA, e del letrozolo in particolare, è stata condotta solo da pochi gruppi. Il loro impiego per l'induzione dell'ovulazione nella pratica clinica in questo momento è "off label" e ciò porta sicuramente con sé implicazioni medico-legali.

#### {BIBLIOGRAFIA}

1. ESHRE Capri Workshop Group Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012;18:586-599.
2. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:624-636.
3. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011;17:242-253.
4. Orio F, Palomba S. Reproductive endocrinology: new guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:130-132.
5. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565-4592.
6. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of *outcomes* of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:13-21.
7. Hudcovova M, Holte J, Olovsson M, Sundström Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod* 2009;24:1176-1183.
8. Holte J, Brodin T, Berglund L, Hadziostmanovic N, Olovsson M, Bergh T. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycystic ovaries. *Fertil Steril* 2011;96:594-599.
9. Wisner A, Shalom-Paz E, Hyman JH, Sokal-Aron T, Bantan N, Holzer H, Tulandi T. Age-related normogram for antral follicle count in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2013;27:414-418.
10. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Dokras A. Is the fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the Society for Assisted Reproductive Technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate. *Fertil Steril* 2013;100:208-213.
11. Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril* 2009;9:1-17.
12. Bhagavath B, Carson SA. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an update. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:195-198.
13. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 24;2:CD010287.
14. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:1-29.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:341-348.
16. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:2557-67.
17. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD002249.
18. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER, Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-566.
19. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Alvero R, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi R, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-129.
20. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-477.
21. Fields E, Chard J, James D, Treasure T; Guideline Development Group Fertility (update): summary of NICE guidance. *BMJ* 2013;346:f650.

22. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnani M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R 2010 Meta-analysis of breast cancer *outcomes* in adjuvant *trials* of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 28:509-518.
23. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Technol* 2000;10:244-247.
24. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-309.
25. Jirge PR, Patil RS. Comparison of endocrine and ultrasound profile during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril* 2010; 93:174-183.
26. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760-71.
27. Bao SH, Sheng SL, Peng YF, Lin QD 2009 Effects of letrozole and clomiphene citrate on the expression of HOXA10 and integrin alpha v beta 3 in uterine epithelium of rats. *Fertil Steril* 91:244-248.
28. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, Tur R, Callejo J, Checa MA, Farré M, Espinos JJ, Fabregues F, Grana-Barcia M, Reproductive Endocrinology Interest Group of the Spanish Society of Fertility 2008 Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 6:571-582.
29. Tredway DR, Schertz JC. Anastrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction? *Fertil Steril* 2011;95:1549-51.
30. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009b;88:187-191.
31. Mitwally MF, Said T, Galal A, et al. Letrozole step-up protocol: a successful superovulation protocol. *Fertil Steril*, 2008; 89, Supplement 1, S23-S24.
32. Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:685-95.
33. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Costello MF. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:301-312.
34. Harbin Consensus Conference Workshop Group. Improving the Reporting of Clinical *Trials* of Infertility Treatments (IM-PRINT): modifying the CONSORT statement. *Hum Reprod* 2014; 29: 2075-82.
35. Palomba S, Orio F Jr, Zullo F What is the best first-step therapeutic approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome? Questions that are still unanswered. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:245-247.
36. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Teede HJ. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:2-11.
37. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1742-7.