

Uso del contraccettivo ormonale nella Dismenorrea e nella Sindrome Premestruale

Lucrezia Pignatti, Eleonora Annessi, Fabio Facchinetti
DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE, UNITÀ DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La dismenorrea è il disturbo ginecologico più comune nelle adolescenti. Tale disturbo è associato a normali cicli ovulatori senza patologia pelvica. La sindrome premenstruale (PMS) è un disordine psicosomatico caratterizzato da una serie di sintomi fisici, psicologici e comportamentali; la forma più severa, caratterizzata prevalentemente da sintomi psichici, è definita Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD). In letteratura sono presenti alcuni studi sull'efficacia dei contraccettivi ormonali nella terapia efficace di questi disturbi. Le associazioni a base di DRSP/EE e LNG/EE sono risultate efficaci nel ridurre la sintomatologia nella PMS e PMDD. Ottimi risultati sono stati riscontrati nel trattamento orale continuativo.

{ENG} Dysmenorrhea is the most common gynecological disorder in adolescents. This condition is associated with normal ovulatory cycles without pelvic pathology. Premenstrual syndrome (PMS) is a psychosomatic disorder characterized by a series of physical, psychological and behavioral symptoms; the most severe form, mainly characterized by physical symptoms, is defined Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD). In literature, there are few studies on the efficacy of hormonal contraceptives for the treatment of these disorders. Associations composed by DRSP/EE and LNG/EE are effective in reducing the symptoms of PMS and PMDD. The continuous oral treatment was more effective.

INTRODUZIONE

La dismenorrea primaria è la causa più comune di dolore pelvico nella donna. È stato stimato che il 50-90% della popolazione femminile soffre di questo disturbo e il 10% delle donne ne è severamente affetta per 1-3 giorni al mese. Questo è causa di ricorrenti assenze da scuola e dal lavoro. Nonostante l'elevata prevalenza di dismenorrea in adolescenti, molte ragazze non consultano un medico e non vengono trattate [1].

Nonostante i crampi nel basso addome siano il più comune sintomo di dismenorrea, molte adolescenti soffrono di altri sintomi associati quali mal di testa, nausea e vomito. In un recente studio è stato osservato come tra le adolescenti con dismenorrea, i crampi mestruali siano associati a nausea nel 55%, e vomito nel 24%. I sintomi di solito accompagnano l'inizio del flusso mestruale o si verificano entro poche ore prima o dopo l'insorgenza e hanno una durata di 24-48 ore. La gravità dei sintomi si correla positivamente con l'insorgenza di cicli ovulatori e con una maggiore durata e quantità di flusso mestruale. Inoltre, il fumo di sigaretta sembra aumentare la durata della dismenorrea probabilmente a causa della vasocostrizione nicotino-indotta [2].

La sindrome premenstruale (*Premenstrual Syndrome, PMS*) è un disordine psicosomatico caratterizzato da una serie di sintomi fisici, psicologici e comportamentali non riferibili ad alcuna patologia organica in atto, che compaiono durante la fase luteale del ciclo mestruale e scompaiono, o si riducono significativamente, con l'inizio della mestruazione [3]. I sintomi della

PMS si distinguono dai sintomi premenstruali normali e fisiologici in quanto interferiscono significativamente con attività quotidiane, lavoro e relazioni interpersonali. La PMS può essere classificata in lieve, moderata o severa; la forma più severa e caratterizzata prevalentemente da sintomi psichici è definita *Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)* [4].

I criteri per la diagnosi di PMS comprendono uno o più dei seguenti sintomi psichici e fisici nei cinque giorni prima della mestruazione in tre cicli mestruali consecutivi, e devono essere confermati prospettivamente due cicli successivi: depressione, attacchi d'ira, irritabilità, ansia, confusione, isolamento sociale (sintomi psichici); mastodinia, gonfiore addominale, cefalea, edemi periferici (sintomi fisici). Tali sintomi si risolvono entro i primi quattro giorni della mestruazione e non si ripresentano almeno fino al 13° giorno. Le pazienti presentano alterazioni documentabili della vita sociale e lavorativa.

» Crampi	» Diarrea
» Nausea	» Impurità nel viso
» Vomito	» Dolore addominale
» Perdita di appetito	» Vampate di calore
» Emicrania	» Insonnia
» Mal di schiena	» Dolori generalizzati
» Dolore agli arti inferiori	» Depressione
» Astenia	» Irritabilità
» Vertigini	» Nervosismo

Tabella 1: Sintomi della dismenorrea.

I sintomi che caratterizzano il PMDD, secondo il DSM-IV, comprendono: irritabilità, labilità emotiva, umore depresso, tensione/ansia, cambiamenti del sonno, perdita di controllo, ridotto interesse, scarsa concentrazione, mancanza di energia, modificazioni dell'appetito, altri sintomi fisici, come la mastodinia. Per la diagnosi di PMDD è necessario che questi sintomi durino da almeno un anno, si presentino nella maggioranza dei cicli mestruali e vengano riferiti solo durante la fase luteale del ciclo. I contraccettivi orali (OC) regolano le fluttuazioni ormonali durante il ciclo ed è stato dimostrato che riducono i sintomi correlati al ciclo mestruale. Numerosi studi hanno mostrato che donne che assumono OC hanno un miglioramento significativamente maggiore rispetto ai controlli (placebo) [5-7]. Il 75% delle donne presenta almeno un sintomo isolato nel periodo premenstruale, il 13-19% delle donne ha PMS, il 3-8% sviluppa un PMDD [8]. Altri studi, hanno mostrato un'incidenza più bassa, fra il 5 e l'8%; è stato inoltre stimato che più del 20% di tutte le donne fertili hanno sintomi premenstruali che possono essere considerati clinicamente rilevanti [9].

EZIOPATOGENESI

La dismenorrea primaria è attribuibile alla produzione di prostaglandine in eccesso al momento delle mestruazioni. La sovrapproduzione di prostaglandine causa anormali contrazioni uterine, l'aumento di pressione intrauterina e la vasocostrizione dei piccoli vasi uterini, ciò porta alla riduzione del flusso ematico uterino, ad un aumento della sensibilità dei recettori del dolore e ad ischemia del muscolo uterino, che conseguentemente contribuisce al dolore pelvico. Durante le contrazioni uterine, il flusso di sangue endometriale diminuisce, indicando che l'ischemia causata dall'ipercontrattilità è la causa primaria del dolore. Prevenire le mestruazioni quindi può essere una valida opzione di trattamento. I contraccettivi orali sono frequentemente prescritti per questo disturbo, ma non risultano essere sempre efficaci [1].

In seguito all'ovulazione vi è un accumulo di acidi grassi nei fosfolipidi delle membrane cellulari. L'elevato apporto di acidi grassi omega-6 nella dieta occidentale, risulta in una predominanza degli acidi grassi omega-6 nei fosfolipidi della membrana cellulare. In seguito alla caduta del progesterone prima

della mestruazione, questi acidi grassi omega-6, in particolare l'acido arachidonico, sono rilasciati e viene attivata la cascata di prostaglandine e leucotrieni nell'utero. La risposta infiammatoria che ne consegue produce crampi addominali e sintomi sistemici quali nausea, vomito, gonfiore e mal di testa; in particolare la prostaglandina F2 α , causa potente vasocostrizione e contrazioni miometriali portando a ischemia uterina e dolore. L'intensità dei crampi mestruali e dei sintomi associati alla dismenorrea è direttamente proporzionale al rilascio di prostaglandina F2 α .

Per dismenorrea secondaria si intende la presenza di mestruazioni dolorose associate ad anomalie pelviche che possono essere riscontrate nel 10% degli adolescenti con dismenorrea. Poiché l'incidenza di alcune delle condizioni cliniche che causano dismenorrea, quali endometriosi e fibromi, aumenta con l'età, la dismenorrea secondaria prevale nelle donne adulte rispetto alle adolescenti. La dismenorrea secondaria è frequentemente associata a dolore pelvico cronico, dispareunia e metrorraggia [2].

L'etiopatogenesi della sindrome premenstruale è tuttora oggetto di ricerca. Si ritiene che gli steroidi sessuali prodotti dal corpo luteo siano responsabili dei sintomi della PMS; infatti, questi sintomi scompaiono in caso di cicli anovulatori quando non si forma il corpo luteo [10]. La soppressione del ciclo ovarico mediante annessiectomia o somministrazione di GnRH-analoghi è associata all'eliminazione dei sintomi della PMS. D'altra parte, una percentuale significativa di pazienti che non hanno più il ciclo ovarico (menopausa od annessiectomia bilaterale) e che ricevono una terapia ormonale sostitutiva presenta i sintomi della PMS durante la fase progestinica della terapia [11].

I neurotrasmettitori che sono coinvolti nella genesi dei sintomi neurovegetativi della PMS sono la serotonina e il GABA (acido gamma-aminobutirrico). L'efficacia degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) nel controllo dei sintomi supporta l'ipotesi che la serotonina sia coinvolta nell'etiologia della PMS. Molti ricercatori suggeriscono che i sintomi della PMS siano scatenati da un calo della concentrazione del progesterone al termine della fase luteale e che questo calo sia collegato al cambio di concentrazione di serotonina e GABA. Questa

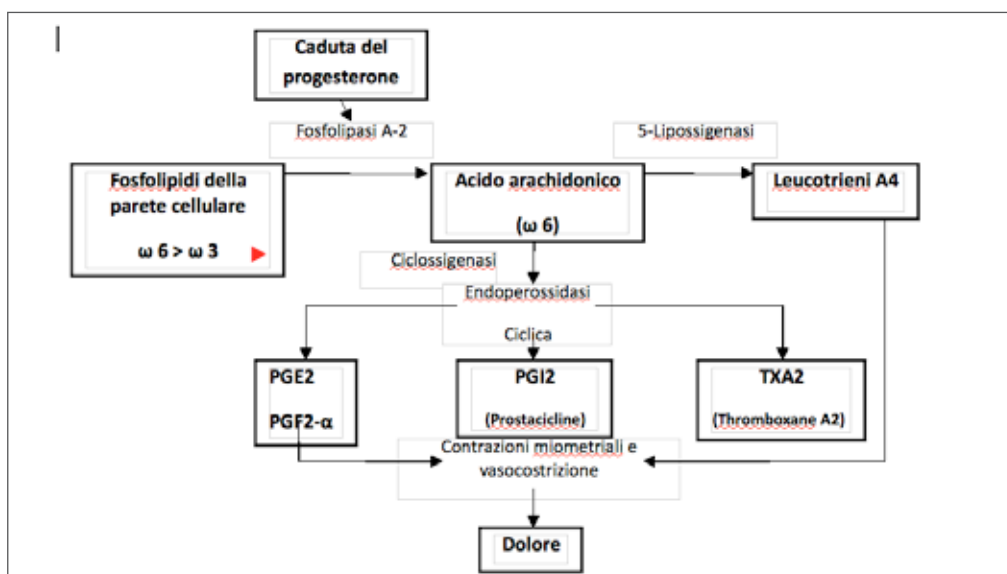


Figura 1: Etiopatogenesi della dismenorrea.

teoria comunque è messa in discussione dal fatto che molte donne presentano i sintomi sin dall'inizio dell'ovulazione e durante la fase luteale iniziale, quindi prima del calo dei livelli di progesterone. L'ipotesi più accreditata è che i sintomi siano scatenati da un picco preovulatorio di estradiolo o dall'aumento postovulatorio del progesterone. Tuttavia, entrambe queste teorie non spiegano perché i sintomi inizino per certe donne all'inizio dell'ovulazione e per altre al termine della fase luteale. Oltre a questo, è stato suggerito che i livelli sierici di alcuni ormoni (melatonina, cortisolo, TSH, prolattina) pur non essendo alterati in termini di concentrazione, vengano secreti in modalità anomala nelle pazienti con PMS [12].

TRATTAMENTO DELLA DISMENORREA

I contraccettivi orali combinati sono ampiamente utilizzati nel trattamento della dismenorrea primaria nella donna. Probabilmente sono il trattamento ideale per le adolescenti, le quali oltre ad avere un effetto contraccettivo, riscontrano inoltre una diminuzione dell'acne.

I contraccettivi orali prevencono o diminuiscono la dismenorrea attraverso due differenti metodiche:

» direttamente, limitando la crescita endometriale e riducendo la quantità di tessuto endometriale disponibile per la produzione di prostaglandine e leucotrieni
 » indirettamente a causa di una inibizione dell'ovulazione e una successiva secrezione di progesterone [2].

Le adolescenti che assumono il contraccettivo orale, ma continuano a manifestare sintomi mestruali o esacerbazioni di condizioni mediche durante l'intervallo libero dalla pillola, possono eventualmente estendere la durata della terapia ormonale per una durata maggiore di 21 giorni. Diversi studi, infatti mostrano che attraverso questa metodica di trattamento, la sintomatologia mestruale sia meglio tollerata (Tabella 2).

In un recente studio doppio-cieco controllato sono state arruolate 38 pazienti con dismenorrea primaria, le donne sono state randomizzate in due gruppi: un gruppo sperimentale che prevede l'assunzione di gestodene 0,075 mg ed etinil-estradiolo (EE) 20 microgrammi in modo continuativo (28 giorni), un gruppo di controllo in cui le donne hanno assunto la stessa terapia ma in modo ciclico (21 giorni con terapia attiva e 7 giorni con placebo). Attraverso un questionario compilato dalle pazienti si è potuto riscontrare che entrambi i metodi sono

Autore	Data	N° di soggetti	Durata del trattamento	controllo	Farmaco1	Farmaco 2	Dismenorrea	Significatività (si/no)
Dmitrovic et al.	2012	38	6 mesi	confronto	EE (20 microgrammi)/ gestodene (0,075 mg) in modo continuativo	EE (20 microgrammi)/ gestodene (0,075 mg) in modo ciclico	Riduzione significativa di dismenorrea nel gruppo che assume contraccettivo in modo continuativo	si
Davis et al.	2005	76	3 mesi	Placebo	EE (0,02 mg)/ LNG (0,1 mg)	nessuno	Diminuzione della dismenorrea nel gruppo che assume il contraccettivo orale	si
Ahrendt et al.	2007	406	3-4 mesi	nessuno	DSG (0,075 mg)	nessuno	Miglioramento nel 93%, diminuzione nel 39%, aumento nell'11%, nessun cambiamento nel 50%	no
Harel et al.	2005	28	1 anno	nessuno	EE (0,075 mg)/ norelgestromin (6 mg)	nessuno	Miglioramento nel 93%, diminuzione nel 39%, aumento nell'11%, nessun cambiamento nel 50%	no
Kido et al.	2007	41	3 mesi - 4 anni	nessuno	EE (0,03-0,05 mg)/ LNG (0,03 e 0,04 mg), NES (0,035 mg) o NGS (0,05 mg)	nessuno	Diminuzione del dolore	si
Sabatini et al.	2007	156	6 mesi	confronto	EE (0,03 mg)/ CMA (2 mg)	EE (0,03 mg)/ DRSP (3 mg)	Progressivo e significativo miglioramento nella lieve e moderata dismenorrea nel gruppo che assume EE/CMA	si
Schramm e Heckes	2007	16.781; 6169 nel sottogruppo con dismenorrea	4 mesi	confronto	EE (0,03 mg)/ CMA (2 mg)	Contraccettivo precedente	Completa risoluzione nel 61,1%, nessun cambiamento nel 5,4%	no

Tabella 2: Sintesi degli studi sul trattamento della dismenorrea con contraccettivi ormonali.

risultati efficaci nel trattamento della dismenorrea primaria a 6 mesi ed inoltre il trattamento continuativo si è dimostrato maggiormente efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa nei primi 3 mesi rispetto al trattamento ciclico ($p < 0,001$) [1]. Uno studio monocentrico randomizzato controllato ha arruolato 76 adolescenti di età inferiore a 19 anni con dismenorrea moderata e severa. Alle pazienti del gruppo sperimentale è stato fatto assumere un contraccettivo ormonale contenente 0,02 mg di EE e 0,1 mg di levonorgestrel (LNG), mentre il gruppo di controllo ha assunto placebo. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del dolore nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo ($p=0,004$) [13].

Altri cinque studi hanno valutato l'efficacia dei contraccettivi ormonali sulla dismenorrea: quattro di questi hanno utilizzato un contraccettivo orale combinato, mentre uno studio ha utilizzato un contraccettivo combinato transdermico.

Lo studio di Ahrendt et al. nonostante non abbia risultati statisticamente significativi, ha riscontrato una completa risoluzione o un miglioramento dei sintomi della dismenorrea nel 93% dei soggetti che assumevano la terapia orale con desogestrel (DSG) senza EE; si osserva inoltre una diminuzione del 39% dei sintomi della dismenorrea attraverso l'uso di EE e norelgestromin con somministrazione transdermica [14].

Schramm ed Heckes [15] in uno studio condotto su un sottogruppo di donne con dismenorrea, (N=6169; 4230 donne che hanno riportato rari episodi di dismenorrea, mentre 1939 donne che hanno riportato frequenti episodi di dismenorrea), hanno dimostrato una completa risoluzione della sintomatologia nel 61,1% della pazienti che assumevano il contraccettivo orale contenente 0,03 mg di EE e 2 mg di clormadinone acetato (CMA). I benefici maggiori sono stati documentati soprattutto nelle donne con dismenorrea frequente. Una simile riduzione dei sintomi della dismenorrea in seguito all'assunzione di EE/CMA, si osserva anche in un ulteriore studio prospettico osservazionale in cui sono state arruolate 170 donne tra i 14 e i 19 anni che assumevano 0,03 mg di EE associato o a 2 mg di CMA o a 3 mg di drospironone (DRSP). Si assiste ad una progressiva e significativa riduzione dei sintomi della dismenorrea soltanto nel gruppo di donne che assumevano EE/CMA ($p < 0,0$) [16].

In un piccolo ($n=41$) studio multicentrico sono stati valutati gli effetti di un contraccettivo orale contenente EE combinato con LNG, sulla contrattilità uterina e sul dolore mestruale, a confronto con un gruppo che invece non riceve nessun contraccettivo orale. Nel primo gruppo si ha una significativa diminuzione del dolore durante la mestruazione ($p=0,12$) [17].

TRATTAMENTO DELLA PMS E PMDD.

Prima di impostare una terapia farmacologica è importante indagare la storia clinica della paziente, in particolare per condizioni come depressione, disturbo distimico, ansia, e ipotiroidismo.

Nonostante sia necessaria la registrazione dei sintomi in più cicli consecutivi, le pazienti con PMS severa o PMDD potrebbero non essere in grado di posticipare l'inizio di una terapia. Tuttavia il diario dei sintomi è fondamentale per distinguere fra PMS/PMDD ed altre condizioni, soprattutto psichiatriche, che tendono ad accentuarsi nel periodo premenstruale.

Sono stati proposti numerosi trattamenti, tuttavia pochi sono

supportati da evidenze cliniche consistenti. Considerato che alcune classi di farmaci riducono in particolare alcuni sintomi e non altri, è necessario personalizzare la terapia a seconda dei sintomi prevalenti.

I farmaci maggiormente utilizzati sono: inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), altri antidepressivi non SSRI e terapie ormonali, che includono progestinici, estrogeni, contraccettivi ormonali combinati, analoghi del GnRH, Danazolo, Bromocriptina e Spironolattone. Altri interventi proposti comprendono la terapia cognitivo-comportamentale, supplementi dietetici e fitoterapici.

Gli SSRI riducono sia i sintomi psichici sia i sintomi fisici, e migliorano la qualità della vita e le relazioni interpersonali [18, 19]. Per questo si ritiene che gli SSRI possano essere utilizzati come terapia di prima linea soprattutto nelle pazienti con PMS severa o con sintomi prevalentemente psichici [20, 21]. Gli SSRI sono più efficaci degli altri antidepressivi che agiscono prevalentemente sul sistema noradrenergico, suggerendo che l'effetto degli SSRI non sia quindi un effetto solamente antidepressivo [22, 23]. Questo è anche supportato dal fatto che l'effetto della serotonina sui sintomi della PMS è ad insorgenza più rapida rispetto all'effetto antidepressivo. Il rapido effetto sui sintomi della PMS rende il trattamento intermittente (da metà ciclo fino alla mestruazione) una valida alternativa alla terapia continuativa [24-26].

Gli SSRI sono approvati per la terapia del PMDD negli Stati Uniti, in Canada ed in Australia, ma non in Europa. La carenza, in Europa, di un consenso sui criteri diagnostici della PMS e PMDD, probabilmente, ha portato al ritiro da parte dell'EMA di una già esistente autorizzazione all'uso della fluoxetina in alcuni paesi europei. L'EMA ha sostenuto che non vi sia un confine netto tra PMDD e PMS, e che l'approvazione dell'uso degli SSRI nella terapia del PMDD potrebbe portare ad una eccessiva medicalizzazione anche dei casi più lievi di PMS [27].

L'altro grande capitolo per quanto riguarda la terapia della PMS sono i trattamenti ormonali. Considerato, infatti, il coinvolgimento degli ormoni steroidei nella genesi dei sintomi premenstruali, le terapie ormonali sono l'approccio più razionale per il trattamento della PMS.

CONTRACCETTIVI ORMONALI

I contraccettivi ormonali sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica come terapia della PMS, tuttavia gli studi contro placebo sono pochi e con scarse evidenze di efficacia.

Le donne che assumono contraccettivi orali, talvolta, riferiscono un peggioramento della sintomatologia durante i 7 giorni di interruzione del trattamento. La riduzione dell'intervallo libero da ormoni riduce la sintomatologia, pertanto, contraccettivi orali con un minor numero di giorni di interruzione tra un ciclo e l'altro risultano utili nel trattamento della PMS; l'efficacia dei contraccettivi orali che prevedono solo 4 giorni di intervallo risulta quindi maggiore rispetto a quelli con 7 giorni di intervallo [28, 29].

Nel 2001 Freeman et al hanno pubblicato uno studio che valutava l'efficacia della terapia con Drospironone 3 mg ed Etinilestradiolo 30 mcg nel trattamento del PMDD. L'outcome primario era il cambiamento dei sintomi di fase luteale (misu-

rati tramite il Calendar of Premenstrual Experiences, COPE) dopo il trattamento. Le 42 pazienti trattate mostravano un miglioramento degli score per tutti gli aspetti valutati rispetto alle 40 pazienti che assumevano placebo. In particolare l'assunzione di Drospirenone/Etinilestradiolo miglioravano in modo statisticamente significativo aspetti come l'aumento di appetito, il desiderio di solitudine, e le vampate [6].

Nel trial multicentrico randomizzato in doppio-cieco di Yonkers et al del 2005, sono state trattate 161 donne con Drospirenone 3 mg e Etinilestradiolo 20 mcg (24 giorni di pillola attiva e 4 giorni di intervallo) per tre cicli consecutivi, confrontate con 161 donne che assumevano placebo. Sono state incluse nello studio donne con diagnosi di PMDD, in accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV, con sintomi da moderati a severi in due cicli consecutivi precedenti (registrati tramite Daily Record of Severity of Problems, DRSP), assenza di disturbi psichiatrici (ansia, depressione, psicosi, disturbo bipolare, patologie psicosomatiche, dipendenze), non in terapia per PMDD e che non avevano assunto contraccettivi ormonali nei tre mesi precedenti, assenza di controindicazioni all'uso del contraccettivo. Sono state considerate Responders donne che, alla fine del trattamento, hanno registrato una riduzione del 50% o più della DRSP: il 47% delle donne trattate con contraccettivo ormonale ha registrato un miglioramento della sintomatologia, rispetto al 36% delle donne che assumevano placebo. Il miglioramento dei sintomi è risultato significativamente maggiore per tutti gli 11 item della DRSP. Sono stati

anche confrontati gli score della DRSP tra il 21° e il 24° giorno del ciclo con quelli tra il 25° e il 28° giorno (pillola senza principio attivo) per valutare la ripresa della sintomatologia durante i giorni liberi da terapia: non vi erano differenze significative tra i due intervalli di tempo. Il contraccettivo ormonale a base di Drospirenone e Etinilestradiolo somministrato per 24 giorni del ciclo è, quindi, efficace nel ridurre sia i sintomi fisici, sia i sintomi psichici e comportamentali rispetto al placebo [28]. L'efficacia dell'associazione Drospirenone 3 mg e Etinilestradiolo 20 mcg è stata valutata anche da Pearlstein et al. Lo studio multicentrico, randomizzato, prevedeva un primo periodo di trattamento con contraccettivo ormonale contro placebo, e, dopo un ciclo di washout, un secondo periodo con trattamento invertito (il gruppo che nel primo periodo aveva assunto il principio attivo assumeva placebo nel secondo periodo e viceversa). I criteri di inclusione erano sovrapponibili a quelli di Yonkers: diagnosi di PMDD secondo il DSM-IV, assenza di concomitanti patologie psichiatriche o abuso di sostanze, assenza di controindicazioni all'uso del contraccettivo, non aver fatto uso di contraccettivi ormonali nei tre mesi precedenti. L'analisi finale è stata effettuata su 14 donne per il gruppo trattato prima con principio attivo poi con placebo (gruppo 1) e 11 donne per il gruppo trattato prima con placebo e successivamente con contraccettivo (gruppo 2). Nel primo periodo di trattamento le donne in terapia con Drospirenone/Etinilestradiolo hanno registrato un miglioramento della sintomatologia psichica e comportamentale del 51%, rispetto ad un miglioramento del

Studio	Tipo di studio	N° di soggetti	Trattamento	Controllo	Durata del trattamento	Risultati
Freeman et al., 2001	RCT double-blind	82	DRSP 3mg + EE 30mcg	Placebo	3 cicli (21 giorni pillola attiva, 7 giorni pillola inerte)	Miglioramento della sintomatologia (valutata tramite COPE score). Riduzione statisticamente significativa per acne, aumento dell'appetito e desiderio di cibo (p=0.03).
Yonkers et al., 2005	RCT double-blind	322	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione dei sintomi maggiore del 50% (DRSP score) nel 47% del gruppo trattato DRSP/EE, rispetto al 36% del gruppo di controllo (p=0.015).
Pearlstein et al., 2005	RCT double-blind	25	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione degli score (DRSP) del 48% nei soggetti trattati con DRSP/EE, rispetto alla riduzione del 29% nei controlli.
Marr et al., 2011	Subanalisi di RCT	449	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione significativa di 3 gruppi di sintomi del DRSP (emozioni negative, desiderio di cibo, sintomi correlati alla ritenzione idrica) nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (p<0.001)
Marr et al., 2011	Subanalisi di RCT	450	DRSP 3mg + EE 20mcg	Placebo	3 cicli (24 giorni pillola attiva, 4 giorni pillola inerte)	Riduzione degli score del DRSP relativi a relazioni interpersonali, lavoro, attività sociali.
Halbreich et al., 2012	RCT double-blind	367	LNG 9mg + EE 20mcg	Placebo	4 cicli (28 giorni di pillola attiva)	Riduzione del 50% dello score della DRSP nel 52% dei soggetti trattati con LNG/EE rispetto al 40% dei controlli (p=0.025).

RCT: Randomized Controlled Trial; COPE: Calendar of Premenstrual Experiences; DRSP: Daily Record of Severity of Problems; DRSP/EE: Drospirenone/Etinilestradiolo; LNG/EE: Levonorgestrel/Etinilestradiolo.

Tabella 3: Sintesi degli studi randomizzati sul trattamento di PMS e PMDD con contraccettivi ormonali.

31% nel gruppo trattato con placebo. Invertendo il trattamento si è assistito ad un peggioramento della sintomatologia del 17% nel gruppo precedentemente trattato con principio attivo, ed un miglioramento del 34% nel gruppo precedentemente trattato con placebo. Complessivamente, si è assistito ad una riduzione dello score della DRSP di 22.94 punti nelle donne in terapia con contraccettivo, e di soli 10.46 punti per le donne che assumevano placebo ($p < 0.001$). Come nello studio di Yonkers, il contraccettivo ormonale a base di Drospirenone e Etinilestradiolo è efficace nel ridurre i sintomi associati a PMDD e migliorare la qualità di vita delle pazienti [29].

Nel 2011 Marr et al hanno fatto una subanalisi dello studio di Yonkers. Il trattamento quindi comprendeva tre cicli di Drospirenone 3 mg ed Etinilestradiolo 20 mcg (24 giorni di pillola attiva più 4 giorni di pillola senza principio attivo) confrontati con placebo. Sono stati raggruppati gli item della DRSP in tre insiemi di sintomi: sintomi emozionali negativi, desiderio di cibo e sintomi correlabili alla ritenzione idrica. Gli score per questi tre gruppi di sintomi sono risultati significativamente diminuiti dopo tre cicli di contraccettivo orale. Inoltre, il miglioramento dei sintomi è risultato più evidente dopo il primo ciclo di trattamento, con continuo miglioramento nei due cicli successivi [30].

In un'altra subanalisi dello studio di Yonkers, Marr et al hanno valutato l'efficacia del trattamento con Drospirenone/Etinilestradiolo sulle relazioni interpersonali, lavoro e attività sociali di donne con PMDD. Anche in questo caso il trattamento con contraccettivo ormonale è risultato efficace nel ridurre gli score del DRSP correlati con gli aspetti presi in considerazione; il miglioramento è risultato più marcato dopo il primo ciclo di

terapia [31].

L'ultimo studio, randomizzato in doppio-cieco, pubblicato nel 2012, ha valutato l'efficacia di un contraccettivo ormonale a base di Levonorgestrel 90 mcg ed Etinilestradiolo 20 mcg, confrontata con placebo, in donne con PMDD. Il trattamento prevedeva 4 cicli consecutivi di terapia, con la sola pillola attiva. La sintomatologia è stata valutata mediante DRSP. L'analisi finale ha preso in considerazione 127 donne trattate con Levonorgestrel/Etinilestradiolo e 128 che assumevano placebo. È stato registrato un miglioramento nel gruppo trattato con contraccettivo degli score della DRSP durante la fase luteale e durante i peggiori cinque giorni del ciclo; la differenza con il gruppo trattato con placebo è risultata statisticamente significativa. Il trattamento continuativo con Levonorgestrel/Etinilestradiolo riduce i sintomi fisici, i sintomi depressivi e l'irritabilità in donne con PMDD [32].

CONCLUSIONI

Le pazienti con dismenorrea primaria hanno benefici maggiori con la continua somministrazione di contraccettivi orali. Tuttavia, poiché la terapia per la dismenorrea è una terapia a lungo termine e poiché il regime continuo potrebbe essere associato ad eventuali effetti collaterali, come ad esempio l'aumento di peso, è opportuno che le donne vengano opportunamente informate. Il contraccettivo ormonale è risultato efficace anche nel miglioramento dei sintomi della PMS e della PMDD. Sarebbe comunque opportuno approfondire l'argomento attraverso ulteriori studi che valutino altri tipi di contraccettivi ormonali somministrati in altri modi oltre alla somministrazione orale.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 119: 1143-50.
2. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:185-95.
3. Magos AL, Studd JWW. The premenstrual syndrome. In: Studd J (ed.), *Progress in Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 4). London, UK: Churchill Livingstone, 1984; 334-350.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of Premenstrual Syndrome (Green-top Guideline No. 48), Panay N (ed.). December 2007.
5. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-9.
6. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72(6):414-2.
7. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD006586.
8. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104: 110-16.
9. Borenstein J, Dean B, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2003; 48: 515-24.
10. Backstrom T, Andreen L, Birzniece V et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs* 2003; 17: 325-342.
11. Hammarback S, Backstrom T, Holst J et al. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestogen postmenopausal replacement treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 393-397.
12. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (suppl 5): S102-08.

13. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:97–104.
14. Ahrendt HJ, Karck U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur Contracept Reprod Health Care* 2007;12:354–61.
15. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007;76:84–90.
16. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007;76:342–7.
17. Kido A, Togashi K, Kataoka M, et al. The effect of oral contraceptives on uterine contractility and menstrual pain: an assessment with cine MR imaging. *Hum Reprod* 2007;22:2066–71.
18. Pearlstein T, Halbreich U, Batzar E, et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with sertraline or placebo. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 101–09.
19. Steiner M, Brown E, Trzepacz P, et al. Fluoxetine improves functional work capacity in women with premenstrual dysphoric disorder. *Arch Women's Ment Health* 2003; 6: 71–77.
20. Eriksson E, Endicott J, Andersch B, et al. New perspectives on the treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Women's Ment Health* 2002; 4: 111–19.
21. Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, et al. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. *J Women's Health* 2006; 15: 57–69.
22. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 167–76.
23. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphonic disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 932–39.
24. Sundblad C, Modigh K, Andersch B, Eriksson E. Clomipraime effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 39–47.
25. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 390–98.
26. Landen M, Nissbrandt H, Allgulander C, Sorvik K, Ysander C, Eriksson E. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 153–61.
27. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008 5;371:1200–10.
28. Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492–501.
29. Pearlstein T, Bachmann G, Zacur H, Yonkers K. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72: 414–21.
30. Marr J, Niknian M, Shulman LP, Lynen R. Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception*. 2011;84(1):81–6.
31. Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A. Ethinylestradiol 20µg/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(2):103–7.
32. Halbreich U, Freeman EW, Rapkin AJ, Cohen LS, Grubb GS, Bergeron R, Smith L, Mirkin S, Constantine GD. Continuous oral levonorgestrel/ethinylestradiol for treating premenstrual dysphoric disorder. *Contraception*. 2012;85(1):19–27.