

TERAPIA MEDICA PER ENDOMETRIOSI, PRIMA E DOPO CHIRURGIA: LA SFIDA DI PROTEGGERE SALUTE E SESSUALITÀ

Silvia Baggio¹ e Alessandra Graziottin²

¹ *Dirigente Medico, Dipartimento per la tutela della salute e della qualità di vita della donna
U.O.C di Ostetricia e Ginecologia, International School of Surgical Anatomy
IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", Negrar di Valpolicella (Verona)*

² *Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona
Docente, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli
Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus*

Introduzione

L'endometriosi è una patologia infiammatoria cronica in cui il dolore è il sintomo principale. Può esordire nella prima adolescenza e progredire durante il periodo fertile della vita della donna, con sintomi, segni e comorbidità ingravescenti fino alla menopausa. Richiede dunque una lunga presa in carico.

Il **gold standard** per il trattamento dell'endometriosi è la **terapia medica**, i cui obiettivi sono limitare la progressione della malattia e alleviare la sintomatologia, riducendo al minimo infiammazione, dolore e comorbidità, mediche e sessuali.

Il **trattamento chirurgico** deve essere limitato a casi selezionati ed effettuato in Centri di riferimento, con lo scopo di ridurre il più possibile le chirurgie multiple, che si accompagnano spesso a severa riduzione della riserva ovarica e della fertilità, dolore cronico e inevitabile aumento di complicanze intra e post-operatorie.

Endometriosi: storia naturale e tempo ottimale per la terapia medica

La storia naturale dell'endometriosi può essere vista come **un film a due tempi** (Graziottin, 2022).

Nel **primo tempo**, la storia naturale è caratterizzata da singole cellule endometrioidiche che iniziano a moltiplicarsi in sede ectopica, per una disregolazione del sistema immunitario. Il **tessuto endometriale ectopico** risponde agli stimoli ormonali come il tessuto endometriale eutopico dentro la cavità uterina: cresce di volume sotto lo stimolo estrogenico, aumenta il glicogeno contenuto nelle cellule sotto l'effetto del progesterone e infine **si sfalda con la mestruazione**.

Tutto ciò è fonte di una forte risposta infiammatoria incrementata dal sanguinamento ectopico, potentemente flogogeno. Per queste peculiari caratteristiche ciascuna lesione endometrioidica può essere considerata come **una microferita aperta che va incontro a ciclici picchi (flare) di infiammazione e tentativi di riparazione ad ogni mestruazione** (Yan et al, 2017).

Il **primo tempo** del film dell'endometriosi, quando le lesioni sono al di sotto della soglia di visibilità degli attuali mezzi di indagine, dura ancora oggi **dai 7 ai 12 anni**, a seconda degli studi. La malattia dà tuttavia chiaro segno di sé attraverso molteplici sintomi (Ballard et Al, 2008), **in primis dismenorrea severa, cicli abbondanti** (Cuccarollo e Graziottin, 2022) e **dispareunia profonda** (Maseroli e Graziottin, 2022), purtroppo drammaticamente molto trascurati nella pratica clinica.

La terapia medica nel primo tempo: intercettare la malattia quando è ancora al di sotto della soglia di visibilità

Ridurre il numero di mestruazioni, con terapie in continuo, senza intervallo libero da ormoni (*Hormone Free Interval*, HFI), ha quindi **un razionale stringente** se si vogliono ridurre i sintomi, tra cui soprattutto il dolore, l'infiammazione che li sottende e le comorbidità che, nel tempo, si sommano al quadro totale come segno di un grave negletto diagnostico. È pertanto necessario agire in modo causale e tempestivo per ridurre la progressione della malattia e allo stesso tempo il peggioramento di infiammazione e dolore.

Se i sintomi restano inascoltati per anni, picchi di citochine proinfiammatorie, *Nerve Growth Factor* (NGF) e neurotrofine, che promuovono in parallelo la proliferazione delle fibre del dolore, creano **un substrato infiammatorio ingravescente**, un "micro-incendio" biologico che peggiora la componente nocicettiva del dolore mentre le lesioni sono ancora al di sotto della soglia di visibilità, con inevitabile progressione del dolore da nocicettivo a neuropatico e nociplastico (Basson et al, 2020; Graziottin, 2022).

Una microlesione di 1 mm³, ancora al di sotto della soglia di visibilità con eco TV e/o RMN, ha già 6-7.000 cellule ed è iniziata anni prima. Le lesioni visibili da un ecografista esperto sono di circa 2 mm³, ma contengono già 10-14.000 cellule (Graziottin, 2022).

Il secondo tempo della patologia

Il secondo tempo inizia quando **le lesioni sono diventate visibili** con ecografia transvaginale e/o addominale, con risonanza magnetica nucleare e/o con la chirurgia, laparoscopica o laparotomica.

Nel secondo tempo la **terapia medica**, ormonale e non ormonale, ha indicazione:

- **in alternativa alla chirurgia**, per ridurre dolore e infiammazione, migliorare i sintomi (soprattutto dolore e sanguinamenti importanti), rallentare la progressione della malattia, ridurre le dimensioni delle localizzazioni ectopiche ed evitare conseguenze funzionali chirurgiche importanti (menopausa precoce; disfunzioni vescicali, intestinali e sessuali);
- **prima della chirurgia**, per ridurre la gravità dei sintomi e l'infiammazione pelvica, e per ridurre le dimensioni delle cisti ovariche, consentendo di crioconservare gli ovociti e di non compromettere eccessivamente la riserva ovarica durante l'intervento. Può inoltre essere utile a consentire il ripristino di valori di emoglobina adeguati prima di un intervento, inducendo amenorrea, in particolare se associata a terapia marziale;
- **dopo la chirurgia**, per mantenere e ottimizzare i risultati dell'intervento, riducendo il rischio di recidive di malattia, e per garantire un buon controllo del dolore pelvico, minimizzando l'infiammazione cronica.

Più la terapia medica è tempestiva e ben personalizzata, maggiore è il controllo di malattia e più efficace è l'impatto sulla riduzione dei sintomi e il mantenimento di risultati ottimali.

Le terapie ormonali: differenti tipologie

Gli ormoni sono i farmaci che permettono di controllare i sanguinamenti fino a indurre amenorrea, riducendo così la mestruazione retrograda fino ad annullarla e

riducendo al contempo i dolori tipici dell'endometriosi, grazie al potente effetto di riduzione dei *flare* infiammatori legati al flusso mestruale.

In prima linea si prediligono generalmente gli **estroprogestinici** e i **progestinici orali**, la cui azione consiste nell'inibire la produzione ovarica di estrogeni e nell'atrofizzare l'endometrio, riducendo così il sanguinamento mestruale, la proliferazione degli impianti ectopici e il rilascio di citochine pro-infiammatorie.

Il vantaggio principale degli estroprogestinici è l'efficacia contraccettiva. Il progestinico spesso non ha efficacia contraccettiva, ma esercita un maggior controllo sull'endometrio ed espone molto meno al rischio di tromboembolia rispetto alla pillola classica. I progestinici sono anche più indicati in caso di forti dolori durante i rapporti sessuali e in caso di endometriosi profondamente infiltrante.

In caso di intolleranza all'assunzione orale di ormoni o in caso di difficoltà nel garantire l'assunzione quotidiana del farmaco, esistono estroprogestinici a rilascio graduale, transdermici (**cerotto**) o transvaginali (**anello**), che assicurano anche un'efficacia contraccettiva.

Tutti questi farmaci possono essere assunti seguendo un regime **ciclico sequenziale** (con pausa o assunzione di pillole placebo per 4-7 giorni al mese, durante i quali si verifica la mestruazione), **esteso** (pausa di 4-7 giorni ogni 3-4 mesi) o **continuativo** (senza pause, quindi senza HFI).

Punto chiave

Proprio l'attenzione alla fisiopatologia dell'endometriosi consente di affermare che:

- **il regime continuativo**, senza pause e quindi senza HFI, offre il massimo controllo dei *flare* infiammatori mestruali e il massimo controllo della malattia; è **quindi da preferire sia prima, sia dopo eventuale chirurgia**;
- **il regime esteso** è da prendere in considerazione se la donna desidera avere ogni 3-4 mesi il flusso mestruale, limitandolo a una pausa massima di 4 giorni in modo da valorizzare il "*carry over effect*" dei progestinici e limitare il più possibile la riattivazione dell'infiammazione nelle isole endometriosiche ectopiche;
- **il regime sequenziale** non è appropriato perché, mantenendo lo sfaldamento endometriale in tutte le isole endometriosiche ectopiche, continua a consentire la riattivazione ciclica dell'infiammazione, anche se di intensità ridotta rispetto al ciclo naturale spontaneo, soprattutto con i progestinici a maggiore efficacia stabilizzante sull'endometrio, come il dienogest, il nomegestrolo e il levonorgestrel.

L'uso di **spirale uterina a rilascio di levonorgestrel** si è dimostrata particolarmente efficace per l'endometriosi rettovaginale e nei casi di adenomiosi isolata. L'**analogo del Gonadotropin releasing hormone (GnRH)** è l'unico metodo che induce una vera menopausa transitoria, *down-regolando* i recettori del GnRH a livello ipofisario e causando l'azzeramento dei valori plasmatici di estrogeni, l'assenza di flusso mestruale e l'atrofia dell'endometrio. Dati gli effetti collaterali piuttosto pesanti (perdita di densità ossea, deterioramento del profilo lipidico, depressione, vampate, atrofia urogenitale, calo della libido), il suo utilizzo è limitato a massimo 6 mesi o deve essere associato all'utilizzo di una concomitante terapia ormonale (*add-back therapy*). Rimane comunque un farmaco di seconda linea per l'elevato costo, sebbene a carico del SSN con adeguato piano terapeutico.

Endometriosi e aderenza alla terapia medica

La strategia migliore per ridurre il numero di interventi per endometriosi è lavorare sull'aderenza alla terapia medica, poiché una donna che trova beneficio con i farmaci sarà meno propensa a cercare una soluzione chirurgica. Il **tasso di sospensione della terapia** è del 5-16% già a 2-24 mesi e incrementa con il passare del tempo, prevalentemente a causa della comparsa di eventi avversi o per riduzione dell'efficacia della terapia stessa (Becker et al, 2017).

Il **primo fattore di aderenza** è stabilire una forte alleanza terapeutica con la paziente, spiegando bene tutte le ragioni biologiche per le quali la terapia medica ormonale è un'opzione di prima linea da portare avanti con la massima convinzione (Graziottin, 2007). L'obiettivo è evitare il passaggio diretto alla chirurgia, sulla quale le pazienti hanno spesso grandi aspettative («Mi opero e mi tolgo il problema», «Mi opero e guarisco del tutto»), quando non indicato dal punto di vista clinico.

Il **secondo fattore di aderenza** è assicurare su molti effetti temuti, per esempio il rischio di tumore al seno, che non è aumentato dalla contraccezione. Va invece valorizzato il ruolo protettivo che la contraccezione ormonale ha sul rischio di cancro ovarico (tra l'altro maggiore nelle pazienti endometriosiche), con una riduzione del rischio del 20% dopo 5 anni, e sul cancro endometriale (50% dopo 5 anni d'uso) (Grimbizis e Tarlatzis, 2010).

Il **terzo fattore di aderenza** è rappresentato dalla gestione appropriata degli effetti collaterali:

- uno dei problemi più frequenti è la **presenza di perdite di sangue intermestruale** (*spotting o break-through bleeding*). È usualmente considerato espressione di un'assunzione non corretta della terapia per dimenticanze o forte irregolarità nell'orario di assunzione. Oggi sappiamo che la qualità dell'assorbimento intestinale e del metabolismo di estrogeni e progestinici è fortemente condizionata dall'**estroboloma**, la parte del microbiota che metabolizza gli estrogeni consentendone il riassorbimento e il rientro nel ciclo entero-epatico. Disbiosi intestinale, soprattutto dopo terapie antibiotiche, e sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome, IBS*), molto più frequente nelle pazienti endometriosiche rispetto ai controlli, sono fattori critici, e sottovalutati, nella genesi delle perdite intermestruali. L'attenzione a curare disbiosi e IBS, in collaborazione con un gastroenterologo competente, e la scelta della via transdermica, con cerotto, oppure transvaginale, con anello contraccettivo, possono ridurre il problema con un miglior controllo del ciclo;
- un secondo problema lamentato è la **riduzione del desiderio, con parallela riduzione dell'eccitabilità e della lubrificazione vaginale**: problemi ben migliorabili aggiungendo alla contraccezione una terapia con testosterone di estrazione vegetale in crema da applicare su vagina e vulva, dato il potente effetto antinfiammatorio (Maseroli e Vignozzi, 2020), da un lato, e il miglioramento del trofismo vulvovaginale, dall'altro. È un uso per ora *off-label*, ma sono in corso studi controllati;
- il terzo problema lamentato è la **sensazione di gonfiore e di ritenzione idrica**. Stili di vita più sani, con attività fisica aerobica, anche una camminata mattutina di 45 minuti, possono aiutare a ridurre queste sensazioni migliorando al contempo l'umore e riducendo il dolore, grazie sia all'aumento degli analgesici

interni (dopamina, serotonina, endorfine), sia alla riduzione dell'infiammazione sistemica garantita dall'attività fisica stessa. Sinergie positive da valorizzare nel *counselling* terapeutico.

Nella maggior parte dei casi, questi effetti collaterali o la mancata presunta efficacia della terapia medica potrebbero quindi essere affrontati con qualche accorgimento da parte del ginecologo che invece, sospendendo il trattamento al primo problema, candida la paziente a sicuro intervento chirurgico.

È fondamentale far comprendere alle pazienti con endometriosi che il problema cardinale è la compresenza di **uno stato infiammatorio acuto ciclico**, che si ripete tutti i mesi con la mestruazione e durante il quale gli impianti ectopici "sanguinano come piccole ferite", e **uno cronico**, legato a una disfunzione del sistema immunitario. In queste pazienti, infatti, è stata riscontrata una ridotta *clearance* e apoptosi delle cellule endometriali trasportate con la mestruazione retrograda, e una maggiore predisposizione al loro impianto e proliferazione, per iperattivazione dell'**inflammosoma** NALP-3, come riportato anche in **Figura 1**. Tutto ciò determina un'abnorme attivazione e degranulazione dei mastociti e conseguente produzione di citochine, istamina e sostanze neuro- e vasoattive (Graziottin et al, 2014). Alla lunga tutti questi mediatori sono responsabili di un'iperstimolazione delle fibre nervose nocicettive, con progressiva riduzione della "soglia del dolore" (iperalgisia) e con trasmissione del "segnale di dolore" in risposta a stimoli normalmente non dolorosi (allodinia), meccanismi che stanno alla base del dolore neuropatico. Stato mentale e stili di vita completano il quadro, influenzando il dolore cosiddetto nociplastico (Fitzcharles et al, 2021).

Nella scelta della terapia medica è importante tenere a mente e trattare tutte le componenti del dolore (nocicettivo, neuropatico, nociplastico), perché è solo così che si riescono ad ottenere risultati significativi sulla qualità di vita delle pazienti, motivandole e stimolando la loro aderenza alla terapia stessa.

Metodi e obiettivi

È stata fatta **una revisione della letteratura** considerando le maggiori linee guida sull'endometriosi degli ultimi dieci anni e gli studi più recenti. Le linee guida prese in esame sono quelle delle seguenti società scientifiche: *World Endometriosis Society (WES) 2011*, *American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2014*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017*, *College National des Gynecologues et Obsteticiens Francais (CNGOF) 2018*, *German Consensus-based guidelines (S2K) 2021*, e infine *European Society of Human reproduction and Embriology (ESHRE) 2022* (Johnson e Hummelshoj, 2013; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014; Kuznetsov et al, 2017; Collinet et al, 2018; Burghaus et al, 2021; Becker et al, 2022).

L'**obiettivo primario** è stato valutare quali fossero le indicazioni e le raccomandazioni circa la terapia ormonale pre- e post-operatoria e se venisse considerato, e come, l'impatto degli stili di vita e delle terapie complementari nelle pazienti con endometriosi (dieta, attività fisica, ginnastica del pavimento pelvico, trattamento delle comorbidità, trattamento dei disturbi del sonno, agopuntura, utilizzo di integratori, supporto psicologico).

L'**obiettivo secondario** è stato identificare le eventuali lacune presenti nelle linee guida stesse e provare a colmarle, in qualità di Centro di Riferimento per l'En-

dometriosi, offrendo delle strategie che potessero guidare il clinico nella scelta della miglior terapia medica, con un'attenzione speciale anche all'aspetto della sessualità, purtroppo ancora molto trascurato sia nella ricerca, sia nella consulenza clinica.

Risultati

Tutte le linee guida considerate sottolineano **l'importanza della terapia ormonale** nel trattamento dell'endometriosi, proponendo gli estroprogestinici e talora i progestinici come trattamento di prima linea, con gli analoghi del *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) in seconda linea.

Le linee guida ESHRE preferiscono lasciare la scelta del principio attivo al clinico, senza raccomandare qualche trattamento nello specifico. Il **regime continuativo** (senza HFI) è raccomandato da ASRM, CNGOF ed ESHRE, in particolare in caso di dismenorrea e nel periodo post-operatorio. Tuttavia **nessuna linea guida approfondisce bene il concetto di primo tempo dell'endometriosi**, quando le lesioni non sono ancora visibili ma i sintomi chiave (dismenorrea severa, flusso mestruale abbondante e dispareunia profonda) dovrebbero indurre a una tempestiva terapia ormonale in regime continuativo, o almeno esteso, come prima scelta. Le altre linee guida non esprimono preferenze in merito al regime di assunzione della terapia.

Nessun riferimento viene fatto a un cambiamento di strategia terapeutica in caso di presenza di comorbidità come celiachia, colon irritabile o vulvodinia; nemmeno in caso di BMI elevati (>30) o di *spotting* persistente è stata suggerita una presa in carico differente.

Gli **stili di vita** (alimentazione sana, attività fisica regolare) e le **terapie complementari** sono citati in maniera sommaria nella maggior parte delle linee guida, con brevi capitoli, senza essere supportati da grande evidenza scientifica per mancanza di studi clinici randomizzati. L'attenzione alle **comorbidità** viene sollevata solo dal CNGOF, mentre tutte le linee guida parlano dell'importanza di considerare **l'aspetto psicologico** in queste pazienti.

In merito alla **sessualità**, la terapia ormonale dà un significativo miglioramento delle disfunzioni sessuali, valutate mediante questionari validati, **sia prima della chirurgia** (Caruso et al 2022; Vercellini et al, 2016), **sia dopo la chirurgia** (Mabrouk et al, 2012). Per quanto riguarda la sola chirurgia, alcuni Autori segnalano un miglioramento del *Female Sexual Function Index* (FSFI) dopo intervento (Dior et al, 2022), mentre altri non rilevano modifiche significative (Fritzer e Hudelist, 2017).

Discussione

1) La terapia medica

È il *gold standard* nel trattamento dell'endometriosi, per intercettare e frenare la malattia ai suoi esordi, quando non è ancora visibile, per ridurne la progressione, per migliorare la sintomatologia e ridurre le comorbidità. L'obiettivo primario è **ridurre la componente nocicettiva del dolore**, legata al peggiorare dell'infiammazione e dei *flare* mestruali. Tuttavia gli ormoni sono spesso causa di **diversi effetti collaterali** (cefalea, gonfiore, riduzione della libido, *spotting*, etc.), che ne riducono la tollerabilità.

Per garantire una buona *compliance* al trattamento medico è pertanto fondamentale scegliere la miglior terapia, “cucendola su misura” a ciascun paziente, e cercare di ridurre gli effetti avversi con stili di vita sani e trattamenti complementari *ad hoc*.

La scelta della terapia deve tener conto delle diverse classi di estrogeni e progestinici in commercio, delle differenti modalità di assunzione (orale, transdermica, transvaginale, endo-uterina), delle dosi dei principi attivi e del regime (ciclico, esteso o continuo).

È inoltre importante valutare le caratteristiche della paziente, altrimenti dette “fenotipo”, dalla necessità di contracccezione al *body mass index* (BMI), fino alle eventuali comorbidità presenti. Come anticipato, **il regime raccomandato è quello continuativo**, sia per i progestinici che per gli estroprogestinici, in quanto è l'unica modalità che permette di mantenere costanti i livelli ematici ormonali, evitando le oscillazioni cicliche responsabili dei picchi infiammatori pelvici e sistemici e delle conseguenti esacerbazioni del dolore (Sulak et al, 2000).

2) Le comorbidità

Nelle pazienti con endometriosi è importante indagare la presenza di **eventuali comorbidità**, fra cui celiachia, sindrome del colon irritabile, malattie infiammatorie croniche intestinali. Tutte queste condizioni, oltre che essere cofattore di dolore pelvico cronico, possono alterare l'assorbimento intestinale delle pillole (in particolare nelle varianti caratterizzate da alvo diarroico), che risultano così meno efficaci e causano più facilmente *spotting*. In queste pazienti è preferibile utilizzare terapie ormonali non orali, ma transdermiche o transvaginali, limitando così lo *spotting*, fonte di riattivazione dell'infiammazione e del dolore. Allo stesso modo cistiti e candidosi ricorrenti, o documentata vestibolodinia, costituiscono una controindicazione all'utilizzo dell'anello vaginale, metodo che invece si rivela spesso efficace nel controllare lo *spotting* nelle donne obese. In questo tipo di pazienti è inoltre fondamentale una valutazione accurata dei dosaggi, poiché pillole a basso dosaggio estrogenico possono causare anch'esse sanguinamenti indesiderati per insufficienti livelli plasmatici legati alla loro farmacocinetica.

3) Modulazione del dolore neuropatico e nociplastico

Controllare il sanguinamento e “spegnere” in maniera efficace i focolai ectopici è essenziale **per ridurre il dolore nocicettivo**. In parallelo, è altresì importante lavorare sulla **componente neuropatica e nociplastica del dolore** (Graziottin, 2022), iniziando con adeguati stili di vita, tra cui dieta e attività fisica (almeno 30, meglio 45 minuti di camminata al giorno, preferibilmente la mattina, per ottimizzare l'effetto della luce naturale sul bioritmo della melatonina e sul *master-clock* ipotalamico che regola i bioritmi fondamentali della vita). Nonostante non ci siano studi clinici randomizzati che permettano di trarre gradi di evidenza elevati, da una *review* della Cochrane del 2016 si evince come la dieta sia in grado di migliorare significativamente la dismenorrea (Pattanittum et al, 2016). In particolare gli **isoflavoni della soia**, saturando i recettori beta degli estrogeni, maggiormente presenti negli impianti endometriocici, riducono gli effetti degli estrogeni endogeni e downregolano l'infiammosoma NALP3, con conseguente azione antinfiammatoria e antiproliferativa sugli impianti stessi (Tsuchiya et al, 2007).

Anche gli integratori a base di **palmitoiletanolamide** e **acido alfa lipoico** si sono rivelati molto utili nei quadri caratterizzati da infiammazione pelvica, in quanto questi principi attivi agiscono alla base della disregolazione del sistema immunitario riducendo la produzione di citochine e altri mediatori flogistici, con significativo miglioramento del dolore pelvico (Di Nicuolo, 2021). In **Figura 1** si riporta il meccanismo d'azione dell'acido alfa lipoico sull'inflammosoma NALP-3. Farmaci come l'amitriptilina, gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI) e il gabapentin vanno considerati, in caso di dolore neuropatico e nociplastico severo, in parallelo alla terapia ormonale.

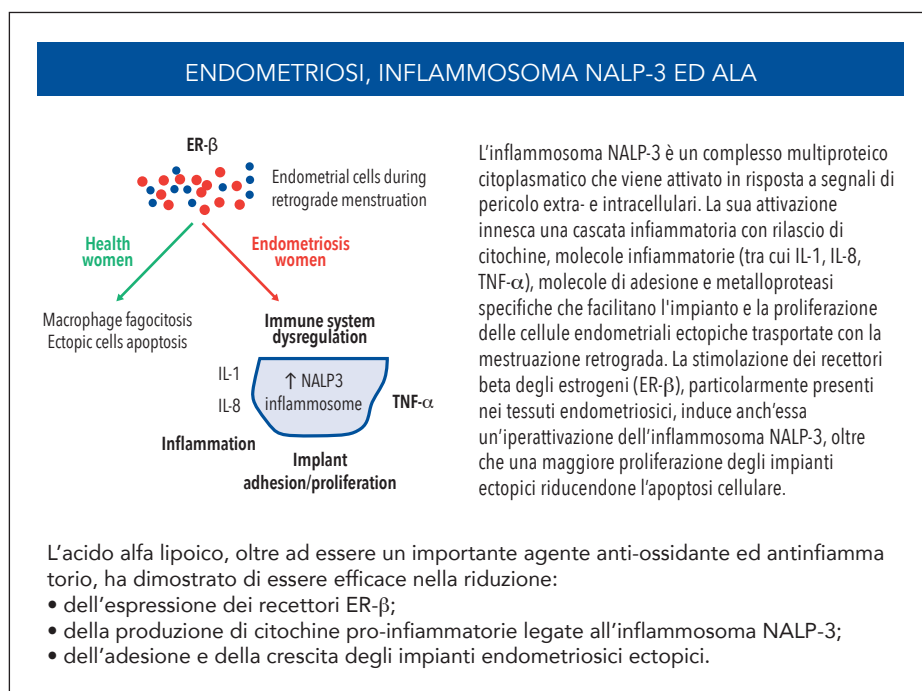


Figura 1 - Azione dell'acido alfa lipoico sui mediatori dell'infiammazione e sugli impianti endometriosici

4) Terapia medica delle disfunzioni sessuali associate a endometriosi

La sfera sessuale è in genere molto colpita nelle pazienti con endometriosi, per la presenza di impianti ectopici a livello di vagina, legamenti uterosacrali e setto retto-vaginale, che possono essere causa di **dispareunia profonda**. Questo sintomo è spesso lamentato fin dal primo tempo della malattia, quando non vi sono ancora lesioni evidenti, ma le lesioni minime sono già diffuse a livello, per esempio, dei legamenti uterosacrali, dove diventano visibili anni dopo l'esordio del sintomo sessuale. In queste pazienti, inoltre, vi è una maggiore incidenza di disfunzioni del pavimento pelvico e di vestibolodinia, responsabili spesso di dolore all'inizio della penetrazione, la cosiddetta **dispareunia superficiale** (Maseroli e Graziottin, 2022).

La terapia ormonale, se da un lato migliora spesso la dispareunia profonda "spe-

gnendo" i focolai attivi e riducendo l'infiammazione pelvica, e questo spiega il miglioramento dei valori del FSFI negli studi analizzati (Caruso et al, 2022; Vercellini et al, 2016), dall'altro può peggiorare la lubrificazione, causare sbalzi d'umore, azzerare il desiderio e non modificare la componente superficiale della dispareunia, legata alla vestibolodinia e all'ipertono del pavimento pelvico (spesso secondario al dolore stesso). Ecco perché una presa in carico accurata e rigorosa è essenziale anche sul fronte delle complicità sessuali.

Un valido aiuto in questi casi è rappresentato, come anticipato, dall'utilizzo del **testosterone di estrazione vegetale** da applicare a livello vaginale e vulvare. A differenza dei preparati vaginali a base di estrogeni, che agiscono maggiormente sul trofismo mucoso, il gel al testosterone da un lato ha un'azione miorilassante, ricostruttiva e antinfiammatoria, dall'altro implementa lubrificazione, libido ed eccitabilità (Maseroli e Vignozzi, 2020). In caso di aumentato tono del pavimento pelvico, la riabilitazione fisioterapica perineale ed eventualmente l'utilizzo di diazepam vaginale sono anch'essi validi aiuti nel ridurre la dispareunia superficiale. Il trattamento chirurgico, che viene raccomandato in casi selezionati, ha un effetto positivo sulla sessualità, eliminando i focolai attivi di malattia, le aderenze e quindi il dolore. Tuttavia alcuni Autori non hanno riscontrato differenze significative del FSFI tra prima e dopo intervento (Fritzer e Hudelist, 2017), proprio perché la chirurgia da sola non basta. È indispensabile agire sul dolore neuropatico e nociplastico per ridurlo e migliorare in maniera significativa le disfunzioni sessuali.

5) La chirurgia per endometriosi

La chirurgia per endometriosi (in particolare quando sia profondamente infiltrante) può essere responsabile di **complicanze post-operatorie anatomiche e funzionali severe**, che coinvolgono l'apparato urinario, intestinale e anche la sfera sessuale. Le conseguenze di autocateterismi ripetuti o stitichezza cronica possono essere infezioni urinarie e vaginali ricorrenti con conseguente vestibolodinia che, associata a ridotta lubrificazione post-chirurgica e a ipertono del pavimento pelvico reattivo al dolore, può rendere i rapporti sessuali dolorosi e problematici.

Per ridurre questi danni anatomici e funzionali, sono fondamentali **un'adeguata conoscenza dell'anatomia pelvica** e l'utilizzo di tecniche chirurgiche che rispettino l'innervazione neurovegetativa pelvica, come quella **"Nerve Sparing"**. In questo modo si riesce sia a non compromettere la radicalità, assicurando quindi un basso tasso di recidive ed evitando successivi re-interventi, che a conservare allo stesso tempo funzionalità vescicale, vaginale ed intestinale (Ceccaroni et al, 2012). Per ridurre le recidive e controllare il dolore pelvico post-operatorio, le linee guida sono tutte concordi nel raccomandare **una terapia medica adiuvante** a lungo termine, fino a quando non si desideri una gravidanza o fino alla menopausa. I principi per la selezione della terapia rimangono gli stessi precedentemente descritti e anche in questo caso il regime raccomandato deve essere quello continuativo.

È importante considerare che, se viene garantita un'aderenza alla terapia ormonale dopo chirurgia, è possibile anche **ragionare su una radicalità non assoluta** in corso di intervento, in particolare nei casi di infiltrazione parametricale profonda o di noduli intestinali molto bassi, condizioni associate a elevato rischio di sequele neurologiche, che con un adeguato *planning* potrebbero così essere evitate.

Conclusioni

La terapia ormonale è il trattamento di scelta per l'endometriosi, sia nel primo, sia nel secondo tempo di malattia, poiché elimina il sanguinamento ectopico, la mestruazione retrograda, l'infiammazione e il dolore. L'obiettivo del clinico è prima di tutto individuare tempestivamente i sintomi di allerta, per iniziare subito una terapia medica efficace. In secondo luogo è fondamentale garantire l'aderenza alla terapia nel tempo, valorizzando la migliore alleanza terapeutica possibile e scegliendo la classe ormonale, la dose e la modalità di somministrazione che meglio si adattino alla paziente. Il regime raccomandato è invece sempre quello continuativo. Stili di vita e terapie mediche complementari consentono un'azione sinergica su dolore nocicettivo e nociplastico.

Per indagare in maniera completa la qualità di vita delle pazienti è altresì importante valutare la sfera sessuale mediante questionari validati e trattare eventuali disfunzioni, anche correlate alla terapia medica, con trattamenti adeguati.

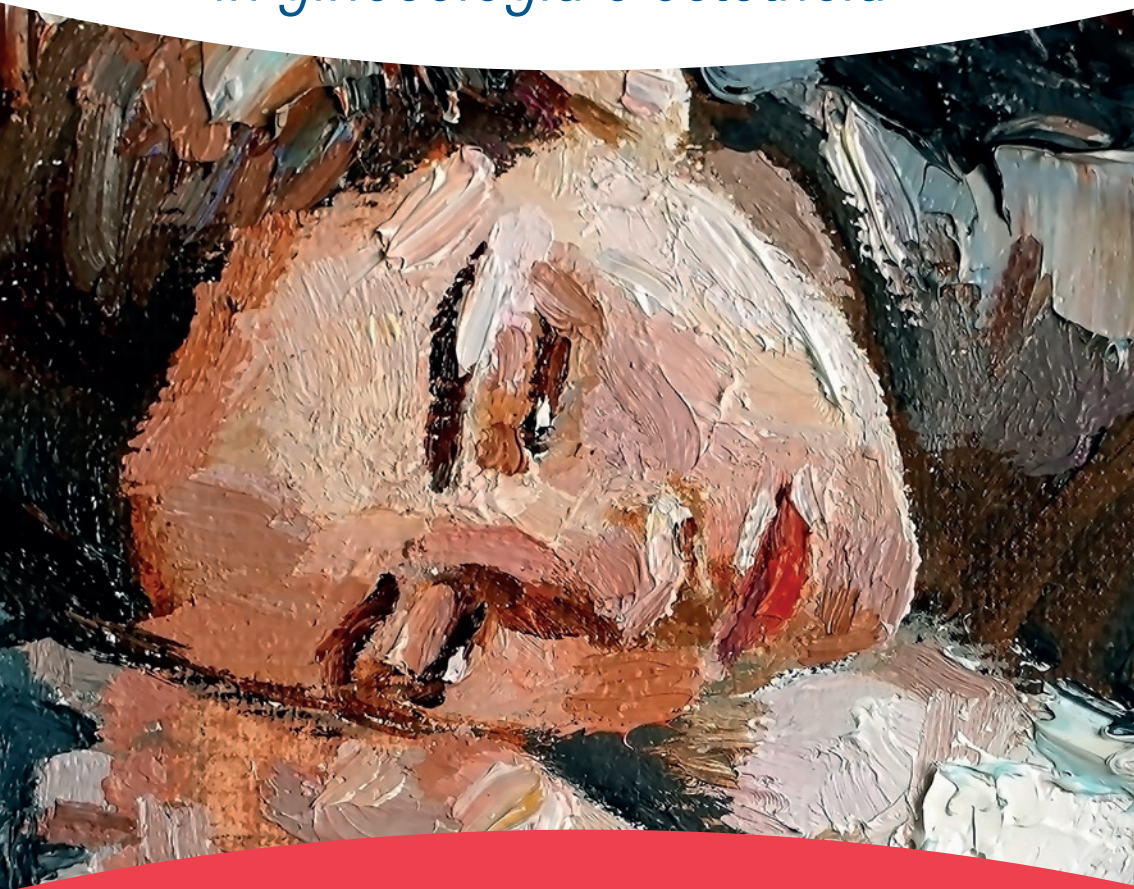
La lettura dei due tempi di malattia deve essere da stimolo per cercare di agire "prima" che l'endometriosi si renda manifesta, e a questo scopo è fondamentale disegnare nuovi studi randomizzati controllati con l'obiettivo di confermare queste logiche conclusioni e consentire in futuro di individuare terapie farmacologiche ancora più tempestive ed efficaci.

Bibliografia

- Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study - Part 1. BJOG. 2008 Oct;115(11):1382-91. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x. Epub 2008 Aug 19
- Basson R, Zdaniuk B, Brotto L. Primary dysmenorrhea and painful sex: canaries in the coal mine? J Obstet Gynaecol Can. 2020 Nov;42(11):1351-1357. doi: 10.1016/j.jogc.2020.02.125. Epub 2020 Apr 4
- Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertil Steril. 2017 Jul;108(1):125-136. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004. PMID: 28668150; PMCID: PMC5494290
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliemoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
- Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, Brandes J, Brünahl C, Chvatal R, Drahoňovský J, Dudek W, Ebert AD, Fahlbusch C, Fehm T, Fehr PM, Hack CC, Häuser W, Hancke K, Heinecke V, Horn LC, Houbois C, Klapp C, Kramer H, Krentel H, Langrehr J, Matuschewski H, Mayer I, Mechsner S, Müller A, Müller A, Müller M, Oppelt P, Papathemelis T, Renner SP, Schmidt D, Schüring A, Schweppe KW, Seeber B, Siedentopf F, Sirbu H, Soeffge D, Weidner K, Zraik I, Ulrich UA. Diagnosis and treatment of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/045, August 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Apr;81(4):422-446. doi: 10.1055/a-1380-3693. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33867562; PMCID: PMC8046516
- Caruso S, Cianci A, Iraci M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of norgestrel acetate plus 17 β -estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis associated chronic pelvic pain. BMC Womens Health. 2022 May 10;22(1):146. doi: 10.1186/s12905-022-01737-7. PMID: 35538479; PMCID: PMC9092804
- Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. Surg Endosc. 2012 Jul;26(7):2029-45. doi: 10.1007/s00464-012-2153-3. Epub 2012 Jan 26
- Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF-HAS practice guidelines (short version). Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018;46(3):144-55
- Cuccarollo A, Graziottin A. Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? In: Colao A, Graziottin A, Uccella S. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Dolore, infiammazione e comorbidità in ginecologia e ostetricia", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 23 novembre 2022, p. 38-48
- Di Nicuolo F, Castellani R, De Cicco Nardone A, Barbaro G, Paciullo C, Pontecorvi A, Scambia G, Di Simone N. Alpha-lipoic acid plays a role in endometriosis: new evidence on inflammasome-mediated interleukin production, cellular adhesion and

- invasion. *Molecules*. 2021 Jan 8;26(2):288. doi: 10.3390/molecules26020288. PMID: 33430114; PMCID: PMC7826935
- Dior UP, Reddington C, Cheng C, Levin G, Healey M. Sexual function of women with deep endometriosis before and after surgery: a prospective study. *J Sex Med*. 2022 Feb;19(2):280-289. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.11.009. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34930708
 - Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5. PMID: 34062144
 - Fritzer N, Hudelist G. Love is a pain? Quality of sex life after surgical resection of endometriosis: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:72-76. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.036. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27206555
 - Graziottin A. Contraccezione ormonale. Le ragioni forti della compliance e dell'aderenza alla terapia. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2007
 - Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jul;30(7):472-7. doi: 10.3109/09513590.2014.911280. Epub 2014 May 8. PMID: 24811097
 - Graziottin A. Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? In: Colao A, Graziottin A, Uccella S. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Dolore, infiammazione e comorbidità in ginecologia e ostetricia", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 23 novembre 2022, p. 28-37
 - Grimbizis GF, Tarlatzis BC. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Feb;24(1):29-38. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.08.010. Epub 2009 Oct 30
 - Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Jun;28(6):1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050. Epub 2013 Mar 25
 - Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C, Guideline Committee. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017 Sep 6;358:j3935. doi: 10.1136/bmj.j3935. Erratum in: *BMJ*. 2017 Sep 11;358:j4227. PMID: 28877898
 - Mabrouk M, Montanari G, Di Donato N, Del Forno S, Frascà C, Geraci E, Ferrini G, Vicenzi C, Raimondo D, Villa G, Zukerman Z, Alvisi S, Seracchioli R. What is the impact on sexual function of laparoscopic treatment and subsequent combined oral contraceptive therapy in women with deep infiltrating endometriosis? *J Sex Med*. 2012 Mar;9(3):770-8. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02593.x. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22321207
 - Maseroli E, Vignozzi L. Testosterone and vaginal function. *Sex Med Rev*. 2020 Jul;8(3):379-392. doi: 10.1016/j.sxmr.2020.03.003. Epub 2020 May 17. PMID: 32434695
 - Maseroli E, Graziottin A. Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità. In: Colao A, Graziottin A, Uccella S. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Dolore, infiammazione e comorbidità in ginecologia e ostetricia", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 23 novembre 2022, p. 49-56
 - Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, Marjoribanks J. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 22;3(3):CD002124. doi: 10.1002/14651858.CD002124.pub2. PMID: 27000311; PMCID: PMC7387104
 - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927-35
 - Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2000 Feb;95(2):261-6. doi: 10.1016/S0029-7844(99)00524-4. PMID: 10674591
 - Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Nakao H, Katoh T, Ikenoue T, Kabuto M, Tsugane S. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology*. 2007 May;18(3):402-8. doi: 10.1097/01.ede.0000257571.01358.f9. PMID: 17474167
 - Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, Somigliana E. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):734-743.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26677792
 - Yan D, Liu X, Guo SW. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:14-24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.06.017. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27418559

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBITÀ *in ginecologia e ostetricia*



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

PROGRAMMA

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-11:00	Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-09:25	Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break
11:15-13:40	Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura - PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbidità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022 Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)
11:15-11:30	Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? Alessandra Graziottin (Milano)
11:30-11:45	Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? Angela Cuccarollo (Verona)
11:45-12:00	Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità Elisa Maseroli (Firenze)
12:00-12:15	Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità Silvia Baggio (Verona)
	- SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)
12:15-12:30	Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente Metella Dei (Firenze)
12:30-12:45	Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta Annamaria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	LARC ed endometriosi: ragioni della scelta Giovanni Grandi (Modena)
13:00-13:25	Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo Marcello Ceccaroni (Verona)
13:25-13:40	Discussione

13:40-14:30	Lunch
14:30-15:30	Sessione - Dolore pelvico e comorbidità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	Lettura - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Lettura - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
15:30-17:30	Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C.
16:30-16:45	Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
17:30-18:40	Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	Conclusioni e compilazione questionario ECM

Prefazione	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 09
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	Pag. 10
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	Pag. 14
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	Pag. 18
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	Pag. 23
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	Pag. 28
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	Pag. 38
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbidità	Pag. 49
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	Pag. 57
Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	Pag. 68
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	Pag. 69
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	Pag. 75
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	Pag. 80
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	Pag. 85
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	Pag. 89
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	Pag. 95

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	<i>Pag. 100</i>
Depressione e dolore dopo il parto	<i>Pag. 110</i>
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	<i>Pag. 115</i>
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	<i>Pag. 117</i>
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	<i>Pag. 120</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	<i>Pag. 126</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	<i>Pag. 131</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	<i>Pag. 139</i>
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	<i>Pag. 148</i>
Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	<i>Pag. 155</i>
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	<i>Pag. 161</i>