

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione

Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni, Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis
Clinica Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana,
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Azienda Ospedaliero
Universitaria (AOU) di Cagliari

Premessa

Il dolore associato alla mestruazione si definisce “dismenorrea”. Si definisce **dismenorrea primaria** (DP) il dolore mestruale non associato ad alcuna patologia ginecologica (National Library for Health, 2008). **Dismenorrea secondaria** (DS) è quella a cui sottende una patologia ginecologica (Nasir e Bope, 2004). In aggiunta al dolore crampiforme addominale, nella dismenorrea si associano frequentemente altri sintomi, quali nausea, vomito, perdita dell'appetito, cefalea, dolore alla schiena, dolore alle gambe, vertigini, debolezza, diarrea, disturbi del sonno, malessere generale, depressione, irritabilità, nervosismo (Harel, 2006).

La DP è un problema ginecologico molto comune, così frequente da essere ritenuto fisiologico e trascurato nei report clinici, anche se causa di ridotta attività lavorativa, scolastica, sociale, sportiva (Coco, 1999). Gli studi sulla prevalenza riportano una percentuale di 43-91% nelle adolescenti di età <20 anni (Andersch e Milsom, 1982), e un'aumentata gravità dei sintomi spesso correlata al menarca precoce (Andersch e Milsom, 1982). La differente prevalenza riportata è correlata alla varietà delle popolazioni femminili studiate, ma **è indubbio che la DP abbia risvolti medici e sociali in un'alta percentuale della popolazione femminile** (Zahradnik et Al, 2010).

Come accennato, il problema della DP è spesso trascurato, nonostante diversi studi longitudinali riferiscano una percentuale di assenza dal lavoro, dalla scuola, dalle attività sportive e sociali che varia dal 34 al 50% (Coco, 1999; Zahradnik et Al, 2010). Il coinvolgimento delle prostaglandine (Pgs) nella eziopatogenesi della DP è ormai riconosciuto da tempo (Ylikorkala e Dawood, 1978). E' stato dimostrato che un'aumentata produzione di Pgs dall'utero ne aumenta la contrattilità. La produzione delle Pgs è direttamente regolata dagli ormoni steroidei ovarici. Gli estrogeni ne stimolano la secrezione, mentre il progesterone (P4) la inibisce. La iniziale caduta della secrezione di P4 che precede la mestruazione favorisce il rilascio di fosfolipidi, in modo particolare omega 6, dalle membrane cellulari. Questi vengono convertiti in acido arachidonico dalla fosfolipasi A2. Da qui segue la catena biosintetica delle Pgs e dei leucotrieni (LT). **La risposta infiammatoria, mediata da Pgs e da LT, è la causa delle contrazioni uterine e dei sintomi sistemici della dismenorrea.** La $\text{Pgf}_{2\alpha}$, diretto metabolita dell'acido arachidonico tramite la ciclossigenasi 2 (COX2), è fra le Pgs quella maggiormente implicata nella contrazione uterina.

In relazione a questo meccanismo eziopatogenetico **il trattamento della dismenorrea si è avvalso dell'uso degli inibitori delle Pgs**, in modo particolare agli inibitori della COX2, con risultati efficaci, ma con effetti collaterali correlati alla man-

cata protezione della mucosa gastrica per la mancata produzione di Pgs derivanti dalla attivazione della COX1 (Harel, 2004). Diversi approcci al trattamento della DP si avvalgono dell'uso di rimedi non farmacologici, quali particolari erbe con proprietà anti-infiammatorie, agopuntura, esercizio fisico, stimolazione nervosa transcutanea, somministrazione locale di calore. Con questi rimedi si cerca di ridurre l'infiammazione locale e sistemica o di indurre miorilassamento a livello uterino (Zahradnik et Al, 2010). Un altro approccio proposto è quello di modificare la dieta con aggiunta di omega 3, perché in questo modo si induce alla produzione di Pgs meno potenti rispetto alla $PgF_{2\alpha}$ (Zahradnik et Al, 2010).

Tuttavia, **tutti questi trattamenti sono più che altro sintomatici**, e solo in parte preventivi dell'insorgenza della DP che, in ultima analisi, **ricosce la causa primaria nelle fluttuazioni ormonali steroidee che avvengono nel corso del ciclo mestruale**. Da qui l'esigenza di usare composti capaci di inibire l'asse ipotalamo-ipofisario e la stimolazione ormonale a livello ovarico. A questo riguardo, l'uso degli analoghi del GnRH (GnRHa) è apparsa improponibile per gli effetti collaterali gravi a breve e lungo termine correlati al loro uso (Paoletti et Al, 1996). Diversamente, **l'uso dei contraccettivi ormonali (CO) offre prospettive più realistiche in relazione alla scarsità di effetti collaterali associati al loro uso e ai benefici a lungo termine messi in evidenza da diversi studi epidemiologici**, tra cui ridotto rischio di carcinoma epiteliale ovarico, carcinoma endometriale, carcinoma del colon (Hannaford et Al, 2007) e aumentata vita media (Hannaford et Al, 2010; Vessey et Al, 2010).

Obiettivo

E' nostro obiettivo valutare i dati della letteratura in merito alla efficacia dei CO nel trattamento della DP e valutare se, nell'ambito dei diversi CO presenti in commercio, ve ne siano alcuni caratterizzati da una efficacia maggiore in relazione alla composizione ormonale, alla via di somministrazione e alla estensione d'uso.

Risultati

I dati della letteratura elaborati nella review di Zahradnik (2010) sulla base di due studi controllati randomizzati e sei non randomizzati osservazionali o prospettici riportano che, per le donne che desiderano la contraccezione, **i CO sono la terapia preferenziale** per l'efficacia sulla DP e per l'assenza degli effetti collaterali associati all'uso degli inibitori delle Pgs, e perché aggiungono ulteriori benefici.

Tra i CO, quelli contenenti il clormadinone acetato (CMA) come progestinico hanno dimostrato una particolare efficacia sulla DP, con il 79% di completa remissione al dodicesimo ciclo e, soprattutto, una remissione completa del 90% al quarto mese in soggetti non responsivi con altri COs (Zahradnik, 2005). Tale plus di efficacia delle formulazioni con CMA è verosimilmente correlato alla residua azione glucocorticoide del CMA, che esplica un'azione anti-infiammatoria che si aggiunge a quella progestinica (Zahradnik, 2005). L'estensione del trattamento con CO, non più con lo schema classico di 21 giorni di assunzione e 7 liberi, ma di 84 giorni di assunzione e 7 liberi, ha portato a risultati veramente importanti con l'uso di CO con il drospirenone (DRSP): nello studio di Seidman et Al. (2010) viene dimostrato che il regime esteso 84/7 è quello che permette la maggiore soddisfazione alle partecipanti, con un significativo decremento del bleeding mestruale e dei sintomi mestruali rispetto al classico ciclo 21/7. Risultati simili sono riportati in un più recente studio condotto su oltre 200 donne di età compresa tra 18 e 40 anni (Strowitzki et Al, 2012). Anche con l'estensione del CO contenente 30 mcg di etinilestradiolo (EE) e 2 mg di CMA sono stati ottenuti risultati molto più soddisfacenti sulla dismenorrea rispetto al classico schema 21/7 (Schramm e Schrah, 2011). Tali

risultati sono spiegabili in base alla più potente soppressione delle fluttuazioni ormonali ottenibile con gli schemi estesi. La via di somministrazione per via vaginale con dismissione giornaliera di basse dosi di EE (15 mcg) e etonorgestrel ha fornito buoni risultati sulla dismenorrea, con una riduzione del sintomo nel 60% dei casi (Merki-Feld e Hund, 2007).

Di particolare interesse sono le prospettive e gli iniziali risultati ottenuti con i CO contenenti l'estrogeno naturale, soprattutto con le formulazioni contenenti il dienogest. Tale progestinico ha una spiccata azione anti-infiammatoria e antiflogistica che ha dimostrato, in vitro, di inibire la sintesi delle Pgs da parte di cellule endometriali stromali umane (Yamanaka et Al, 2012). Sulla base di quanto riportato in letteratura sull'azione antiflogistica del dienogest, il suo impiego non associato agli estrogeni ha dato risultati simili a quelli degli GnRHa nel trattamento del dolore da endometriosi, ma senza gli effetti collaterali dei GnRHa (Strowitzki et Al, 2010). Risultati simili sono stati ottenuti anche da esperienze personali con mancata interferenza negativa del dienogest sul metabolismo osseo, a differenza dei GnRHa (dati personali). Inoltre, l'uso della pillola contenente estradiolo valerato e dienogest in formulazione quadrifasica ha dimostrato di essere molto efficace nel trattamento dei flussi mestruali abbondanti ai quali è spesso associata la dismenorrea (Jensen et Al, 2011). E' verosimile che anche la formulazione estroprogestinica con estradiolo e nomegestrolo, di recente commercializzazione in Italia, dia gli stessi risultati sulla prevenzione della DP. Anche con l'uso di tale formulazione è stata infatti segnalata una riduzione del flusso mestruale (Mansour et Al, 2011) e, così come con la precedente formulazione con estradiolo valerato e dienogest (Guida et Al, 2010), una neutralità metabolica sia sul metabolismo lipidico, che su quello gluco-insulinico, che sui parametri della coagulazione ematica (Agren et Al, 2011).

Conclusioni

Le evidenze scientifiche inducono a ritenere che l'uso dei CO sia ad oggi il trattamento più efficace per il dolore legato alla mestruazione. Le formulazioni in extended use hanno dimostrato maggiore efficacia rispetto alle formulazioni cicliche di 21 giorni e 7 di sospensione.

Bibliografia essenziale

- Agren UM, Antilla M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β estradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16: 444-57
- Andersch B, Milsom J. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 655-60
- Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 1999; 60: 489-96
- Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Scala M, Fernandez LM, Nappi C. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill. *Int J Womens Health*. 2010; 24: 279-90
- Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007 Sep 29; 335 (7621): 651. Epub 2007 Sep 11
- Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010 Mar 11; 340: c927. doi: 10.1136/bmj.c927
- Harel Z. Cyclooxygenase (COX)-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 75-9
- Harel Z. Dysmenorrhea in Adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 363-71
- Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1134-42
- Jensen JT, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 777-87
- Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17α-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16: 430-43

Merki-Feld GS, Hund M. Clinical experience with NuvaRing in daily practice in Switzerland: cycle control and acceptability among women of all reproductive ages. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007; 12: 240-7

Nasir L, Bope ET. Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17 (suppl): S43-7

National Library for health. Dysmenorrhoea. 2008 21 October

Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AM, Guerriero S, Solla E, Melis GB. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril*. 1996; 65: 707-10

Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011; 84: 390-401

Seidman DS, Yeshaya A, Ber A, Amodai I, Feinstein I, Finkel I, Gordon N, Porat N, Samuel D, Shiran-Makler E, Wolman I. A Prospective Follow-Up of Two 21/7 Cycles Followed by Two Extended Regimen 84/7 Cycles with Contraceptive Pills Containing Ethinyl Estradiol and Drospirenone. *Isr Med Assoc J*. 2010; 12: 400-5

Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 151: 193-8

Strowitzki T, Kirsch B, Elliesen J. Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 94-101

Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*. 2010; 82: 221-9

Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y, Mizuguchi K, Kitawaki J. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril*. 2012; 97: 477-82

Ylikorkala O, Dawood MY. New concepts in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 833-47

Zahradnik H-P. ***** – a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2005; 10 Suppl 1: 12-8

Zahradnik H-P et Al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception* 2010; 81: 185-96



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

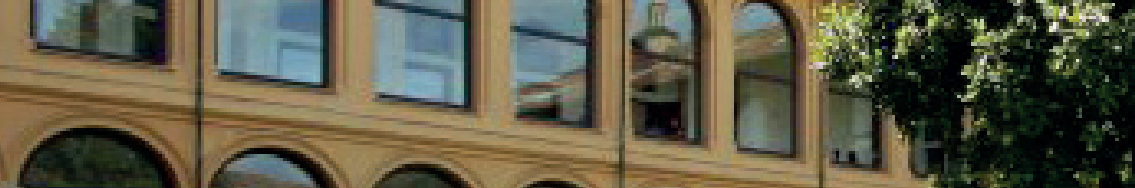
Convegno ECM

***“La donna e il dolore pelvico:
da sintomo a malattia,
dalla diagnosi alla terapia”***

Coordinatori Scientifici:
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Dott. Filippo Murina

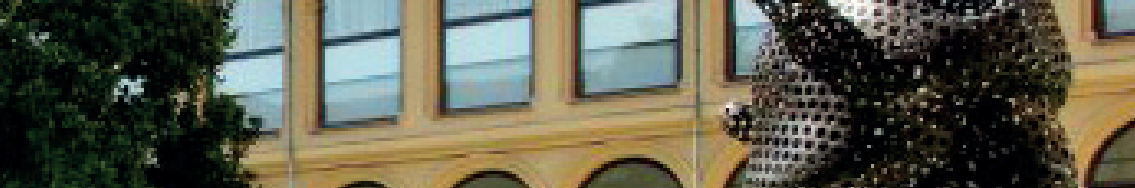
Atti del Congresso





Programma

08.00 - 08.45	Accoglienza e registrazione
08.45 - 09.00	<i>Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti</i> <i>Alessandra Graziottin e Filippo Murina</i>
	<i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (1ª parte)</i>
Moderatori:	<i>Maria Adele Giamberardino e Vincenzo Stanghellini</i>
09.00 - 09.30	<i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> Infiammazione e dolore: ruolo del mastocita
09.30 - 10.00	<i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i> Infiammazione e dolori intestinali
10.00 - 10.30	<i>Daniele Grassi (Modena)</i> Infiammazione e dolore vescicale
10.30 - 11.00	<i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i> Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica
11.00 - 11.15	Coffee break
	<i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (2ª parte)</i>
Moderatori:	<i>Alessandra Graziottin e Paolo Vercellini</i>
11.15 - 11.45	<i>Filippo Murina (Milano)</i> Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia
11.45 - 12.15	<i>Paolo Vercellini (Milano)</i> Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia
12.15 - 12.45	<i>Flavio Mombelli (Milano)</i> Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche
12.45 - 13.15	Discussione plenaria



13.15 - 14.00

Pranzo

*Mestruazioni, infiammazione e dolore:
dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche*

Moderatori:

Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani

14.00 - 14.30

Alessandra Graziottin (Milano)

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

14.30 - 15.00

Angelo Cagnacci (Modena)

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici:
nuovi spazi terapeutici?

15.00 - 15.30

Franca Fruzzetti (Pisa)

Sindrome premestruale e infiammazione

15.30 - 16.00

Anna Maria Paoletti (Cagliari)

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore asso-
ciato alla mestruazione

*Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove
prospettive di diagnosi e terapia*

Moderatori:

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

16.00 - 16.30

Marco Gambacciani (Pisa)

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee
in post menopausa: prospettive terapeutiche

16.30 - 17.00

Alessandra Graziottin (Milano)

Candida recidivante, comorbidità e dolore:
fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

17.00 - 17.30

Filippo Murina (Milano)

Candida recidivante: diagnosi e terapia

17.30 - 18.00

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

Compilazione TEST ECM
Conclusioni

Indice

Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita

Alessandra Graziottin

pag. 05

Infiammazione, dolore e depressione

Alessandra Graziottin

pag. 09

Infiammazione e dolore intestinale

*Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon,
Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa*

pag. 17

Infiammazione e dolore vescicale

Daniele Grassi

pag. 21

Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica

*Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati,
Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini*

pag. 31

Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia

Filippo Murina

pag. 37

Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia

*Paolo Vercellini
Alessandra Graziottin*

pag. 41

Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche

Flavio Mombelli

pag. 51

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

Alessandra Graziottin

pag. 53

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?

Angelo Cagnacci

pag. 55

Sindrome premestruale e infiammazione

Franca Fruzzetti, Roberta Manca

pag. 59

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione

*Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni,
Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta
Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis*

pag. 63

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche

Marco Gambacciani

pag. 67

Candida recidivante, comorbidità e dolore Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

*Alessandra Graziottin
Filippo Murina*

pag. 69

Candida recidivante: diagnosi e terapia

*Filippo Murina
Alessandra Graziottin*

pag. 73