

ESTETROLO E DROSPIRENONE: SINERGIE E VANTAGGI NELLA CONTRACCEZIONE ORALE

Alessandra Graziottin

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'estetrolo (E4) è un ormone steroideo estrogeno prodotto nella specie umana, durante la gravidanza, esclusivamente dal fegato fetale. Presenta peculiarità biologiche, farmacocinetiche, endocrine e cliniche tali per cui costituisce oggi la **molecola più innovativa nella contraccezione ormonale**.

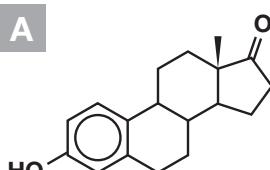
Obiettivo del lavoro è analizzarne le caratteristiche e i vantaggi che può offrire nella contraccezione quando combinato con un progestinico come il drospirenone.

Estetrolo: farmacologia e farmacocinetica

L'estetrolo è ottenuto per idrossilazione in posizione 15 e 16 di altri due estrogeni naturali, l'estradiolo (E2) e l'estriolo (E3). Da un punto di vista chimico, E4 possiede quindi quattro gruppi idrossili (-OH), due in più rispetto all'estradiolo (E2) (**Figura 1**). Questo impatta profondamente sulla **farmacocinetica**: l'ulteriore gruppo OH ne estende l'emivita di eliminazione a 20-28 ore (sensibilmente

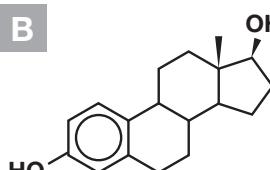
FIGURA 1. STRUTTURA CHIMICA DI ESTETROLO (D)
IN CONFRONTO AD ESTRONE (A), ESTRADIOLIO (B) ED ESTRIOLIO (C)

A



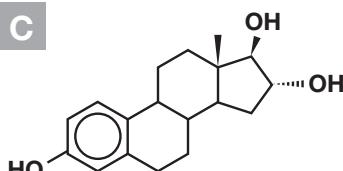
E1 Estrone

B



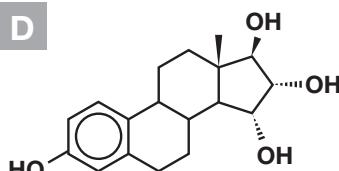
E2 Estradiolo

C



E3 Estriolo

D



E4 Estetrolo

più lunga a confronto dell'emivita di E3, 10-20 minuti, o di quella di E2 micro-nizzato, 10-12 ore) (Coelingh Bennink et al, 2017; Grandi et al, 2020) dopo assunzione per via orale. Questa caratteristica lo rende un farmaco ideale per una mono-somministrazione giornaliera (Coelingh Bennink et al, 2008). Inoltre, E4 è efficacemente assorbito (più dell'70%), ha un **metabolismo** limitato a livello epatico, non interessando l'attività dei citocromi P-450, mentre è escreto principalmente nelle urine (69%) dopo reazioni per formare glucuronide e coniugati di solfato (Coelingh Bennink et al, 2017; Visser et al, 2011), diversamente dagli altri estrogeni naturali. Ciò comporta **minori interferenze** con altri possibili farmaci somministrati in contemporanea (Coelingh Bennink et al, 2008).

Estetrol: azione sui recettori estrogenici

Già dagli anni Ottanta si è dimostrato che E4 ha un'azione estrogenica, seppur minore di E2, con preferenza per il recettore estrogenico ER α (Visser et al, 2008), ma studi più recenti hanno dimostrato che **E4 ha un profilo unico e distintivo** relativamente all'attivazione dei recettori estrogenici: attiva agonisticamente i recettori nucleari ER α , ma antagonizza i recettori di membrana ER α , caratteristica unica tra i diversi estrogeni (Abot et al, 2014; Benoit et al, 2017; Valéra et al, 2018).

E4 è stato identificato come **NEST** (Native Estrogen with Selective action in Tissues), comportandosi quindi come attivatore selettivo nei diversi tessuti. **Questa duplice azione è particolarmente importante a livello di organi target specifici**, come la mammella, l'endotelio e il fegato.

Ad esempio, anche se E4 induce alcuni effetti ER- α di membrana mediati nei modelli di tumore mammario, lo fa in misura molto minore rispetto a E2, e anzi **è in grado di antagonizzare le azioni di membrana indotte da E2** (Moriarty et al, 2006).

Allo stesso modo, l'E4 è totalmente privo di effetto di membrana nell'endotelio, ed è in grado di antagonizzare le risposte endoteliali indotte da E2 (Giretti et al, 2014). La molecola svolge, tuttavia, un'azione vasoprotettiva inducendo protezione contro iperplasia neo-intimale, contro ateroma, contro ipertensione e rimodellamento arterioso (Guivarc'h et al, 2018), attraverso il suo agonismo sul recettore ER- α nucleare. **A livello endometriale** manifesta la sua attività estrogenica e induce (attraverso il recettore ER- α nucleare) la normale proliferazione endometriale (Abot et al, 2014).

Infine, da studi su animali di laboratorio è emerso che il recettore ER α di membrana gioca un ruolo importante nell'espressione genica di alcune proteine del fegato. Il **minimo impatto di E4 sul fegato** (effetto minimo o inesistente sulle SHBG, sull'angiotensinogeno, sui fattori della coagulazione e sui livelli dei trigliceridi nel plasma) potrebbe essere dovuto anche al blocco di questo recettore ER α di membrana, attraverso un meccanismo non genomico (Hart-Unger et al, 2017).

E4 non è poi in grado di legarsi ad altri recettori nucleari (dei glucocorticoidi, del progesterone, degli androgeni e dei mineralcorticoidi) o ad altri recettori o altri enzimi appartenenti a varie classi di bersagli farmacologici.

Le caratteristiche di E4 lo rendono **un componente estrogenico ideale nella contraccuzione ormonale combinata (COC)**, rappresentando, in combinazione

con il progestinico, una nuova bilanciata combinazione di CO, migliorandone potenzialmente il profilo di sicurezza e tollerabilità (Grandi et al, 2020).

Contracezione: i vantaggi dell'estetrolo

I vantaggi dell'introduzione di E4 rispetto ad altri estrogeni utilizzati attualmente nei COC (EE e E2) coinvolgono (Visser et al, 2009; Visser et al, 2011):

- **l'alta biodisponibilità orale** (E4: 70%; EE: 45%; E2: 1%); assenza di legame con SHBG (frazione libera di E4: 50%; EE: 2%; E2: 1-2%);
- **il ridotto impatto metabolico** (E4: nessuno attivo; EE: metaboliti idrossilati e metilati; E2: soprattutto E1);
- **l'emivita vantaggiosa in vista di una mono-somministrazione giornaliera** (E4: 28-32 ore; EE: circa 20 ore; E2: 10-12 ore).

La combinazione ideale per la contraccezione ormonale combinata risulta essere quella con il drospirenone (DRSP), un progestinico più simile al progesterone naturale, assorbito rapidamente (picco ematico a 1-2 ore) e che presenta ugualmente una lunga emivita (Apter et al, 2016; Krattenmacher, 2000).

Il DRSP manifesta attività progestinica, anti-gonadotropa, anti-mineralcorticode e anti-androgenica; contemporaneamente non ha attività estrogenica, androgenica, glucocorticoidi e anti-glucocorticoidi. È quindi la **sola molecola progestinica** in commercio che coniuga l'attività anti-androgenica e quella anti-mineralcorticode (Del Savio et al, 2020): per questo motivo è stato ampiamente studiato e utilizzato con ottimi risultati per la contraccezione ormonale e per la terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa in associazione con EE, E2 e da oggi anche E4.

Estetrolo e drospirenone: sinergie in contraccezione

Efficacia contraccettiva

Un vasto programma clinico di sviluppo di Fase II e Fase III ha dimostrato che la combinazione E4 15mg / DRSP 3 mg risulta essere la combinazione ideale quando somministrata in regime 24+4 (placebo). L'efficacia è stata dimostrata con l'inibizione dell'ovulazione, che è stata praticamente totale nelle donne che hanno ricevuto E4/DRSP (Duijkers et al, 2021; Mawet et al, 2021). I **risultati combinati dei due studi clinici di fase III registrativi hanno dimostrato l'alta efficacia contraccettiva della nuova combinazione** (Jensen et al, 2022; Gemzell-Danielson et al, 2022; Creinin et al, 2021). Le analisi condotte su un campione di 3027 partecipanti (di cui il 14.9% con BMI ≥ 30) hanno riportato un tasso complessivo di gravidanze/life table a 13 cicli dell'1.28% (0.83%-1.73%). La nuova combinazione con E4/DRSP si è dunque dimostrata essere efficace dal punto di vista contraccettivo.

Profilo di sanguinamento

La combinazione E4/DRSP ha dimostrato un ottimo profilo di sanguinamento, molto prevedibile (Apter et al, 2016) già negli studi di fase II, in cui sono state confrontate diverse combinazioni di E4 con DRSP o levonorgestrel (LNG), in confronto a estradiolo valerato/dienogest (E2V/DNG). Le frequenze di sanguinamento e/o spotting non programmato e l'assenza di sanguinamento da

sospensione erano più basse nel gruppo trattato con E4 15mg / DRSP 3 mg (33.8% e 3.5%, rispettivamente), ossia nella combinazione poi sviluppata negli studi di fase III. Nel gruppo di controllo E2V/DNG, queste frequenze erano rispettivamente del 47.8% e del 27.1%. Al ciclo 6, la frequenza delle donne con assenza di emorragia da sospensione è stata del 3.5 in E4 15 mg / DRSP 3 mg, mentre il sanguinamento *intra-ciclico* non programmato è stato nel 16.9%. La combinazione è stata ben tollerata e **la percentuale più alta di soddisfazione** per il trattamento è stata riportata per E4 15 mg / DRSP 3 mg (73.1%). Il numero di donne che dichiarava di voler continuare con il trattamento in studio assegnato è stato il più alto nel gruppo E4 15 mg / DRSP 3 mg (82.1%). Il **benessere** riferito a seguito dell'assunzione delle combinazioni E4/DRSP era significativamente migliore rispetto alle altre combinazioni con E4/LNG e paragonabile a E2V/DNG (Apter et al, 2017).

In una recente *pooled analysis* dei dati degli studi di fase III per valutare efficacia e sicurezza della nuova combinazione E4/DRSP (Kaunits et al, 2022), si è dimostrato **un profilo di sanguinamento molto prevedibile** e con limitati episodi di sanguinamento non programmato/*spotting*. Sono stati analizzati i dati di 3409 partecipanti di età dai 16 ai 50 anni, con BMI ≤ 35 , dei due studi di fase III registrativi (Gemzell-Danielson et al, 2022; Creinin et al, 2021), per complessivi 33815 cicli e sono state calcolate le frequenze medie degli episodi di sanguinamento programmato e non programmato/*spotting*, e la durata media di tali episodi, valutandone anche l'associazione con la *compliance* al trattamento. Il regolare sanguinamento programmato/*spotting* si è presentato nell'87.2%-90.4% delle partecipanti/ciclo, con una durata media di 4-5 giorni. Il sanguinamento non programmato è diminuito da una percentuale del 27.1% nel ciclo 1 a 20.6% nel ciclo 2 e via via a meno del 17.5% dal ciclo 5 in poi; la maggior parte di questi episodi (66%) erano registrati come *spotting*. Una percentuale variabile dal 5.8% al 7.8% ha riferito assenza di sanguinamento programmato/non programmato.

Cause di sanguinamento irregolare

Le variabili che possono impattare maggiormente sul sanguinamento sono risultate:

- **la non compliance al trattamento:** mancata assunzione di pillole = aOR 2.13 (95% CI, 1.68-2.70) per presenza di sanguinamento non programmato e aOR 2.36 (1.82-3.07) per assenza di sanguinamento programmato/*spotting*;
- **l'indice di massa corporea:** BMI ≥ 30 = AOR 1.68 (1.37-2.05) per assenza di sanguinamento programmato/*spotting*. Tra *switchers* e *starters* sono invece state riportate le stesse frequenze di sanguinamento non programmato/*spotting* (aOR 0.94 [0.83-1.07]) e di assenza di sanguinamento programmato/*spotting* (aOR 1.00 [0.85 – 1.19]). Solo il 3% delle partecipanti ha interrotto il trattamento per eventi legati al sanguinamento.

Sanguinamento non programmato: combinazioni contraccettive a confronto

Una recente revisione ha valutato i dati relativi al *bleeding* dagli studi registrativi di fase III di quattro diversi contraccettivi orali combinati e di una *progestogen-only pill* (POP) (Archer et al, 2022):

- estradiolo valerato 1-3 mg / dienogest 2-3 mg;
- EE 10 µg / noretisterone acetato 1 mg;
- estradiolo 1.5 mg / nomegestrolo acetato 2.5 mg;
- estetrolo 15 mg /drospirenone 3 mg;
- drospirenone 4 mg.

Nello studio si è osservato come ciascun tipo di contraccettivo mostrasse **uno specifico pattern di sanguinamento**, anche se va sottolineato che tali pattern sono stati valutati utilizzando diverse definizioni di *bleeding* che possono aver influenzato il confronto. Da tale valutazione è chiaramente emerso come gli estrogeni nei contraccettivi orali combinati bilancino gli effetti del progestinico sull'endometrio, conducendo a un pattern di sanguinamento regolare.

Tuttavia, questo bilanciamento sembra perdersi se sono utilizzate dosi troppo basse di EE (per esempio, 10 µg), per esempio nel tentativo di diminuire il rischio di tromboembolismo. L'utilizzo di 17-estradiolo (E2) o di E2 valerato può condurre a un profilo di *bleeding* subottimale, per destabilizzazione dell'endometrio, mentre l'utilizzo di E4 15 mg in combinazione con drospirenone è stato associato a **un pattern di sanguinamento regolare e prevedibile**. Infine, il solo drospirenone 4 mg corrella con un elevato tasso di sanguinamenti non programmati/assenza di sanguinamento, rispetto ai contraccettivi combinati.

Conclusioni

L'associazione di E4 15 mg e DRSP 3 mg mostra una buona efficacia contraccettiva e un buon controllo del ciclo, a fronte di un'interessante composizione farmacologica, con impatto complessivo metabolico definibile lieve (Apter et al, 2016; Duijkers et al, 2021).

I singoli componenti di tale combinazione mostrano caratteristiche peculiari e complementari che configurano **un'interessante sinergia** nell'utilizzo combinato.

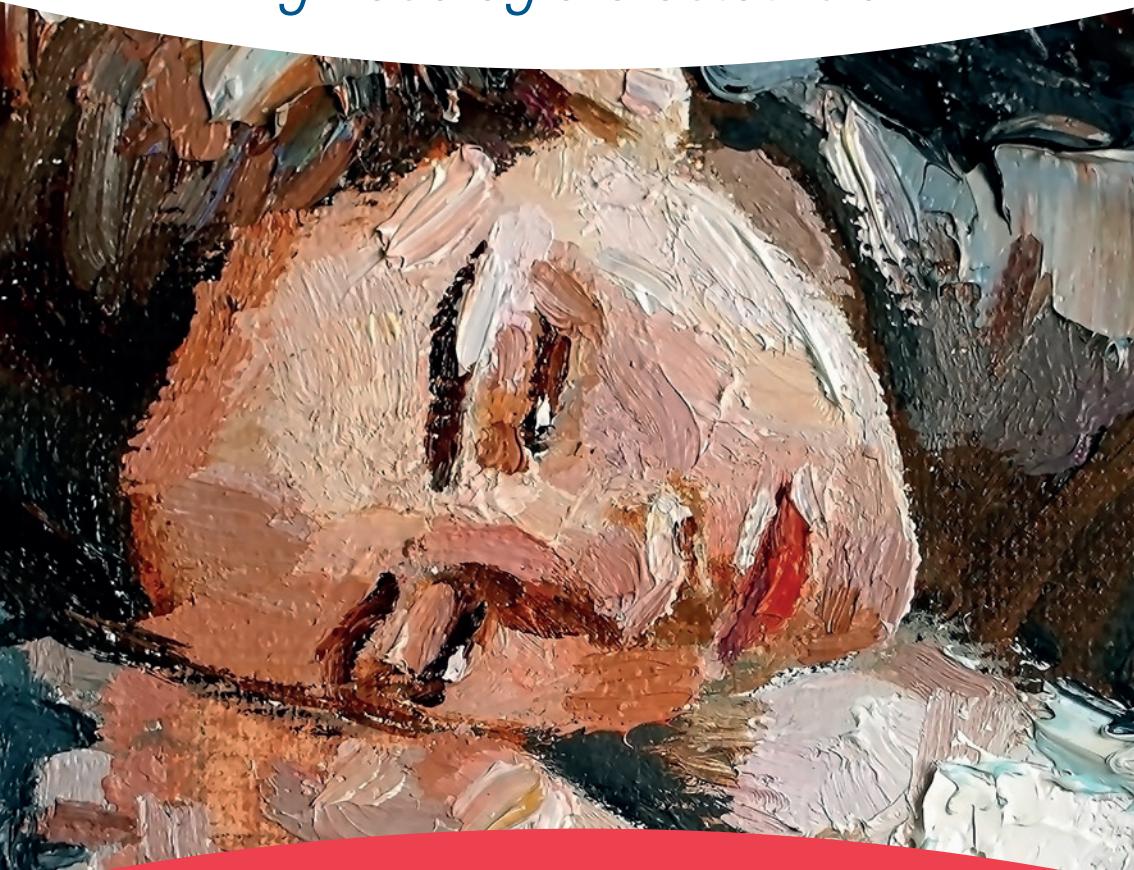
Bibliografia

- Abot A, Fontaine C, Buscato M, Solinhac R, Flouriot G, Fabre A, Drougard A, Rajan S, Laine M, Milon A, Muller I, Henrion D, Adlanmerini M, Valéra MC, Gompel A, Gerard C, Péqueux C, Mestdagt M, Raymond-Letron I, Knauf C, Ferriere F, Valet P, Gourdy P, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, Lenfant F, Greene GL, Foidart JM, Arnal JF. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014 Oct;6(10):1328-46. doi: 10.15252/emmm.201404112
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016 Oct;94(4):366-73. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.015. Epub 2016 May 3
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017 Aug;22(4):260-267. doi: 10.1080/13625187.2017.1336532. Epub 2017 Jun 22
- Archer DF, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview. *J Clin Endocrinol*. 2022 Aug 8;11(15):4634. doi: 10.3390/jcem11154634
- Benoit T, Valéra MC, Fontaine C, Buscato M, Lenfant F, Raymond-Letron I, Tremolliers F, Soulie M, Foidart JM, Game X, Arnal JF. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation. *Am J Pathol*. 2017 Nov;187(11):2499-2507. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.07.013. Epub 2017 Aug 19
- Coelingh Bennink HJT, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11 Suppl 1:47-58. doi: 10.1080/13697130802073425
- Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart JM, MD, Gemzell-Danielsson K. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause*. 2017 Jun;24(6):677-685. doi: 10.1097/GME.00000000000000823
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Foidart JM, Archer DF. Estetrol-

- drosipreronone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021 Sep;104(3):222-228. doi: 10.1016/j.contraception.2021.05.002. Epub 2021 May 15
- Del Savio MC, De Fata R, Facchintetti F, Grandi G. Drosipreronone 4 mg-only pill (DOP) in 24+4 regimen: a new option for oral contraception. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jul;13(7):685-694. doi: 10.1080/17512433.2020.1783247. Epub 2020 Jun 22
 - Duijkers I, Klipping C, Kinet V, Jost M, Bastidas A, Foidart JM. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drosipreronone on ovarian function. *Contraception*. 2021 Jun;103(6):386-393. doi: 10.1016/j.contraception.2021.03.003. Epub 2021 Mar 6
 - Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, Apolikhina I, Jost M, Creinin MD, Foidart JM. Estetrol-Drosipreronone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022 Jan;129(1):63-71. doi: 10.1111/1471-0528.16840. Epub 2021 Aug 9
 - Giretti MS, Monti Guevara MM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, Bernacchi G, Di Bello S, Genazzani AR, Genazzani AD, Simoncini T. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 May 26;5:80. doi: 10.3389/fendo.2014.00080
 - Grandi G, Del Savio MC, Lopes da Silva-Filho A, Facchintetti F. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Apr;13(4):327-330. doi: 10.1080/17512433.2020.1750365. Epub 2020 Apr 7
 - Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, Favre J, Vessières E, Grimaud L, Wakim J, Melhem NJ, Zahreddine R, Adlanmerini M, Loufrani L, Knauf C, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Foidart JM, Gourdy P, Lenfant F, Arnal JF, Henrion D, Fontaine C. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor α in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor α Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 29;7(13):e008950. doi: 10.1161/JAHA.118.008950
 - Hart-Unger S, Arao Y, Hamilton KJ, Lierz SL, Malarkey DE, Hewitt SC, Freemark M, Korach KS. Hormone signaling and fatty liver in females: analysis of estrogen receptor α mutant mice. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Jun;41(6):945-954. doi: 10.1038/ijo.2017.50. Epub 2017 Feb 21
 - Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, Apolikhina I, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Westhoff CL, Jost M, Foidart JM, Creinin MD. Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drosipreronone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception*. 2022 Aug 1;S0010-7824(22)00218-9. doi: 10.1016/j.contraception.2022.07.010
 - Krattenmacher R. Drosipreronone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000 Jul;62(1):29-38. doi: 10.1016/s0010-7824(00)00133-5
 - Jensen JT, Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, Apolikhina I, Bouchard C, Chen MJ, Apter D, Jost M, Foidart JM, Creinin MD. Pooled efficacy results of estetrol/drosipreronone combined oral contraception phase 3 trials. *Contraception*. 2022 Jul 31;S0010-7824(22)00215-3. doi: 10.1016/j.contraception.2022.07.009
 - Mawet M, Gaspard U, Foidart JM. Estetrol as estrogen in a combined oral contraceptive, from the first in-human study to the contraceptive efficacy. *European Gynecology and Obstetrics*. 2021; 3(1):13-21
 - Moriarty K, Kim KH, Bender JR. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling. *Endocrinology*. 2006 Dec;147(12):5557-63. doi: 10.1210/en.2006-0729. Epub 2006 Aug 31
 - Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Fontaine C, Lenfant F, Briaux A, Cabou C, Garcia C, Lairez O, Foidart JM, Payrastre B, Arnal JF. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Dec 5;477:132-139. doi: 10.1016/j.mce.2018.06.010. Epub 2018 Jun 19
 - Visser M, Coelingh Bennink HJT. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009 Mar;114(1-2):85-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.12.013. Epub 2009 Jan 9
 - Visser M, Coelingh Bennink HJT. Estetrol, the new natural estrogen for clinical use in women. *Gynecol Obstet* 2011; 14: 427-432
 - Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism Climacteric. 2008;11 Suppl 1:64-8. doi: 10.1080/13697130802050340

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBILITÀ

in ginecologia e ostetricia



MILANO 23 Novembre 2022

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

P R O G R A M M A

| | |
|--------------------|---|
| 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 | Letture 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 comorbilità: 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 comorbilità 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 | Contracezione 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 comorbilità 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'ospermifene Novella Russo (Roma) |
| 18:25-18:40 | Discussione |
| 18:40-19:00 | Conclusioni e compilazione questionario ECM |

I N D I C E

| | |
|--|---------|
| 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 comorbilità | Pag. 49 |
| Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità | Pag. 57 |
| Contracezione 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 | Pag. 100 |
| Depressione e dolore dopo il parto | Pag. 110 |
| Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore | Pag. 115 |
| Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio | Pag. 117 |
| Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche | Pag. 120 |
| Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni | Pag. 126 |
| Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene | Pag. 131 |

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

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