



Patologie mestruali e contraccezione: principi di personalizzazione della scelta terapeutica

Alessandra Graziottin^{1,2,3} · Angela Cuccarollo⁴ · Massimo P. Franchi³ · Stefano Uccella³

Accettato: 23 maggio 2022 / Pubblicato online: 18 ottobre 2022
© The Author(s) 2022

Sommario

Le patologie mestruali sono un problema di salute che affligge dal 5 all'80% delle donne, a seconda della specifica patologia considerata e dei diversi studi. Sono rappresentate da alterazioni del ciclo mestruale (alterazioni del ritmo, della quantità e della durata e dismenorrea) e disturbi extra-uterini correlati alla mestruazione, fra i quali rientrano anche le patologie infiammatorie e autoimmunitarie con esacerbazione catameniale. La contraccezione ormonale offre alle donne non solo un importante strumento per evitare gravidanze indesiderate, ma anche un'efficace opzione terapeutica nel trattamento delle patologie mestruali. I contraccettivi ormonali si dividono in metodi a breve durata d'azione (SARCS), quali contraccettivo orale estroprogestinico (COC), contraccettivo orale progestinico (POP), anello vaginale estroprogestinico e cerotto transdermico estroprogestinico, e metodi a lunga durata d'azione (LARCS), quali dispositivi intrauterini medicati al progesterone e impianto sottocutaneo. La combinazione dell'estrogeno e del progestinico in essi contenuto, nonché i differenti dosaggi e le vie di somministrazione, devono essere tenuti in considerazione nella personalizzazione del trattamento, sia al fine di fornire a ogni donna la terapia più adeguata alle sue necessità e ai suoi disturbi, sia in funzione delle specifiche controindicazioni. In questa rassegna analizziamo brevemente le diverse patologie mestruali, proponiamo una panoramica dei diversi contraccettivi ormonali a oggi disponibili sul mercato e riassumiamo le controindicazioni al loro utilizzo.

Parole chiave Contraccezione ormonale · Patologie mestruali · Alterazioni del ciclo mestruale · Estrogeni · Progestinici · Estroprogestinici

Introduzione

Le patologie mestruali sono crescentemente diagnosticate nelle donne. La “normalizzazione” dei disturbi mestruali nei decenni passati ha purtroppo portato, da un lato, le donne a riferire poco al medico i disturbi mestruali, a meno che non si tratti di un ciclo francamente emorragico e, dall'altro, i

medici a dedicare ancora una modesta attenzione diagnostica e terapeutica ai disturbi stessi. Di conseguenza, una parte importante della popolazione femminile convive con alterazioni del ciclo mestruale, che sono spesso la punta dell'iceberg di disendocrinie più importanti e che comportano, comunque, comorbilità significative e persistenti, se non tempestivamente diagnosticate e trattate.

I disturbi mestruali possono avere due eziologie principali: 1) disfunzionali/disendocrine, correlate a disturbi dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie, a volte in risonanza con patologie di tipo tiroideo e/o di altre ghiandole endocrine; e 2) organiche, dovute a fibromatosi uterina, polipi endometriali e/o cervicali, iperplasie endometriali, tumori endometriali o ovarici.

Questa rassegna si focalizza sui disturbi mestruali di tipo disfunzionale e sulle opportunità terapeutiche offerte dalla contraccezione ormonale, la quale offre alla donna una risposta pragmatica ai suoi disturbi garantendo, al contempo, una perfetta efficacia contraccettiva.

Due sono le indicazioni principali della contraccezione

Proposto da A. Graziottin.

✉ A. Graziottin
direzione@studiograziottin.it

- ¹ Centro di Ginecologia, Ospedale San Raffaele Resnati, Milano, Italia
- ² Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, Italia
- ³ Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-infantili, Università di Verona, Verona, Italia
- ⁴ Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia, Università di Verona, Verona, Italia

ormonale come opzione terapeutica: 1) le patologie mestruali (alterazioni del ritmo, della durata e della quantità, nonché dismenorrea); e 2) le patologie extra-mestruali con esacerbazione catameniale.

La scelta del contraccettivo deve essere condivisa con la donna, tenendo in considerazione:

- da un lato, le indicazioni terapeutiche e le possibili controindicazioni;
- dall'altro, le preferenze della donna in termini di via di somministrazione, regime terapeutico e caratteristiche del contraccettivo, che il medico dovrebbe sempre aver cura di spiegare.

Le patologie mestruali

I disturbi mestruali sono rappresentati da:

- alterazioni del ciclo mestruale, in termini di ritmo, durata e quantità, nonché dolore mestruale (dismenorrea);
- disturbi extra-uterini associati alla mestruazione, che includono le patologie catameniali.

Per ottimizzare la conversazione sulle diverse opzioni terapeutiche verranno prima brevemente descritte, in modo strutturato, le principali patologie mestruali.

Alterazioni del ciclo mestruale

Dal punto di vista clinico il ciclo mestruale è descritto da tre parametri principali [1]:

- *ritmo*: intervallo tra il primo giorno di una mestruazione e il primo giorno della successiva, definito normale fra 26 e 32 giorni (29 ± 3 giorni);
- *durata*: numero di giorni in cui è presente il sanguinamento, normale fra 4 e 6 giorni (5 ± 1 giorni);
- *quantità*: volume complessivo di sangue perso nel corso di una mestruazione, definito normale se di circa 40 mL/ciclo.

Ciascuno di questi parametri può deviare rispetto alla norma, andando a caratterizzare una patologia mestruale. Complessivamente dal 5 al 35% circa delle donne soffre di irregolarità mestruali a seconda degli studi, con una variabilità che dipende da età, BMI, stato di salute, grado di istruzione, occupazione e stato socioeconomico, nonché provenienza geografica della popolazione in studio [2–6].

Uno studio cinese pubblicato nel 2021 da Mao e collaboratori ha analizzato i cicli mestruali di 156.055 donne di età compresa fra i 14 e i 44 anni e ha rilevato una prevalenza di irregolarità mestruali, definita come una variabilità fra i cicli superiore a 7–9 giorni, pari al 36,41% [7].

Per quanto riguarda il ritmo, si parla di:

- oligomenorrea: cicli mestruali con intervallo superiore a 35 giorni o un numero di cicli/anno compreso fra 4 e 9 [8, 9];
- polimenorrea: cicli mestruali con intervallo inferiore a 21 giorni [1];
- amenorrea: assenza del ciclo mestruale, che può essere:
 1. primaria, ossia la mancata comparsa del ciclo mestruale;
 2. secondaria, ossia l'interruzione del ciclo mestruale precedentemente presente per un periodo di più di 3 mesi in pazienti con ciclo precedentemente regolare per ritmo, o per più di 6 mesi in pazienti con ciclo in precedenza irregolare [8].

Per quanto riguarda la quantità e la durata, si parla di:

- ipomenorrea, se il flusso è inferiore a 20 mL;
- ipermenorrea, se il flusso è superiore a 80 mL, quantificabile nella pratica clinica quotidiana come la necessità di cambiare più di 5 assorbenti o tamponi al giorno [1, 10, 11];
- menorragia, se il flusso mestruale ha carattere emorragico;
- metrorragia, se si ha una perdita ematica abbondante nell'intervallo intermestruale;
- menometrorragia, se il flusso, oltre ad avere carattere emorragico, persiste anche nel normale intervallo fra le mestruazioni.

Dall'imponente mole di dati dello studio cinese sopracitato è emerso che l'8,2% delle donne soffriva di ipomenorrea, il 17,72% di ipermenorrea, il 4,07% di amenorrea secondaria [7].

Facendo riferimento alla popolazione italiana, da una *survey* condotta nel 2021 da Alessandra Graziottin e collaboratori tramite il sito web VEDIAMOCIChiara, e alla quale hanno partecipato 6739 donne, è emerso che il 20% delle donne italiane cambia più di 5 assorbenti o tamponi al giorno, manifestando quindi cicli con caratteristiche di ipermenorrea [12].

Va ricordato che cicli abbondanti si associano a dismenorrea con un OR di 4,73 [13]. Pertanto, se una paziente si presenta lamentando dismenorrea, va sempre indagata la quantità e la durata del flusso mestruale.

Cicli abbondanti si associano, inoltre, ad anemia sideropenica, che a sua volta correla con un aumento del rischio di depressione [14, 15]. Più in generale, studi anche recenti hanno evidenziato una correlazione bidirezionale fra irregolarità mestruali e sintomi depressivi [16, 17].

È quindi evidente quanto il ciclo mestruale irregolare e, in particolare, il ciclo mestruale abbondante possano presentare importanti comorbilità, che minano la salute della donna a molteplici livelli.

Lo studio cinese citato rilevava una prevalenza di sanguinamenti uterini anomali in età fertile, ossia di perdite ematiche irregolari intermestruali, circa del 20% [7].

I sanguinamenti uterini anomali (*abnormal uterine bleeding*, AUB) in pazienti in età fertile non gravide sono stati classificati in base all'eziopatogenesi dalla Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO), coniando l'acronimo PALM-COEIN (*Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and Hyperplasia; Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, Not yet classified*) [18].

Infine, il 77,65% delle donne coinvolte nello studio di Mao e colleghi soffriva di dismenorrea, percentuale che in studi precedenti era stata stimata fra il 51 e l'80% [7, 19, 20]. Fra le donne che soffrivano di dismenorrea più del 40% presentava dismenorrea da moderata a severa, ma solo il 9,44% del totale assumeva farmaci o si recava all'ospedale per trovare una soluzione al proprio sintomo [7]. La proporzione di pazienti dismenorroiche e la severità dei sintomi appariva maggiore fra le ragazze di età inferiore a 18 anni [7]. Questi dati fanno emergere con chiarezza come la dismenorrea sia un problema di salute primario nella popolazione femminile, e ancor più nella popolazione femminile di giovane età, che risulta tuttavia troppo spesso misconosciuto e sottotrattato.

Disturbi extra-uterini associati alla mestruazione

Fra le patologie mestruali in senso lato rientrano anche tutti i disturbi extra-uterini non direttamente riguardanti il flusso mestruale, ma che trovano nella ciclicità ormonale e, specificamente, nella fluttuazione premestruale di estradiolo e progesterone, un fattore trigger di esacerbazione. Tali patologie includono: la sindrome premestruale e il disturbo disforico della fase luteale tardiva, la cefalea catameniale, l'epilessia catameniale, le patologie toraciche catameniali (pneumotorace, emotorace ed emottisi) [21], nonché i peggioramenti catameniali delle più disparate patologie infiammatorie e autoimmuni. Fra queste ricordiamo: l'asma allergica, la sindrome dell'intestino irritabile, la sindrome della vescica dolorosa, la vulvodinia e il dolore pelvico-cronico, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerosi multipla e la fibromialgia.

Il denominatore comune della vulnerabilità catameniale di patologie così diverse è l'iperreattività del sistema immunitario. Un ruolo particolare è giocato dai mastociti, che vengono iperattivati nelle situazioni di infiammazione cronica. I mastociti presentano recettori per gli ormoni sessuali e fisiologicamente degranulano quando il livello di estradiolo e progesterone cade prima della mestruazione [22]. A livello dello strato basale dell'endometrio la degranolazione sincrona dei mastociti e di altre cellule del sistema immunitario, attivata dalla caduta dei livelli di estradiolo e progesterone, è responsabile del distacco a stampo dell'endometrio stesso, che si traduce nell'epifenomeno mestruale [23]. Quando, però, i mastociti sono iperattivi in altri distretti a causa di patologie infiammatorie e/o autoimmuni, presentano anche

in tali sedi la medesima risposta immuno-endocrina, liberando grandi quantità di citochine pro-infiammatorie e causando specifici peggioramenti catameniali della patologia d'organo o sistemica già presente.

I sintomi catameniali, clamorosi nella mestruazione spontanea, persistono, seppur attenuati, nella settimana che tradizionalmente costituiva l'intervallo libero da ormoni fra un blister contraccettivo e il successivo. All'introduzione della pillola come metodo anticoncezionale l'intervallo mestruale è stato considerato indispensabile perché la comparsa del sanguinamento potesse assicurare la donna di non essere in gravidanza. Oggi le donne sono però ben consapevoli della sicurezza anticoncezionale della contraccettione ormonale: rinunciano, quindi, volentieri alla pseudo-mestruazione in cambio di un netto guadagno sul fronte della salute.

Con questa prospettiva assume particolare significato la modulazione dell'intervallo libero da ormoni (*Hormone Free Interval*, HFI), ossia i giorni nei quali mensilmente non viene assunta la contraccettione orale e si verifica il sanguinamento da sospensione. Tradizionalmente, come detto, questo intervallo era di 7 giorni, ma si è visto come una sua riduzione a 4 o 2 giorni (o, ancor più, la sua completa eliminazione) possa ridurre significativamente i sintomi catameniali e le esacerbazioni catameniali delle patologie infiammatorie e autoimmuni, grazie al mantenimento di livelli ormonali stabili [24]. Per una trattazione dettagliata di tali aspetti si rimanda alla lettura delle Rassegne dal titolo *Estrogeni e infiammazione*, recentemente pubblicata su questa Rivista, e *Estrogeni, infiammazione e comorbilità*, in programma per la pubblicazione.

La contraccettione ormonale

La contraccettione ormonale, reversibile per sua natura, si articola in:

- metodi a breve durata d'azione (*Short Acting Reversible Contraceptives*, SARCs), che richiedono assunzione giornaliera, settimanale o mensile;
- metodi a lunga durata d'azione, che durano dai 3 ai 6 anni (*Long Acting Reversible Contraceptives*, LARCs).

Nel testo a seguire verranno indicati solo i nomi dei principi attivi. È disponibile in allegato una tavola sinottica contenente i nomi commerciali dei farmaci citati, per semplificare l'utilizzo clinico delle informazioni presentate.

I LARCs comprendono:

- i dispositivi intrauterini (IUD) medicati con progestinico levonorgestrel (LNG), di durata triennale, quinquennale o sessennale;
- l'impianto sottocutaneo contenente etonogestrel (ETN), di durata triennale;

Box 1 BMI ed efficacia contraccettiva

Considerato il crescente aumento di pazienti sovrappeso e obeso, il clinico deve interrogarsi circa l'efficacia e la sicurezza contraccettiva di ciascun metodo in relazione al BMI della donna.

Le evidenze disponibili suggeriscono che l'efficacia dei dispositivi intrauterini, dell'impianto sottocutaneo e della POP non sia influenzata dal BMI e che tali metodi anticoncezionali siano sicuri in pazienti sovrappeso e obeso [27, 28].

Per quanto riguarda i contraccettivi ormonali combinati, la maggior parte delle evidenze indica che l'efficacia non è condizionata dal BMI per quanto riguarda le formulazioni orali e l'anello vaginale [27], mentre un limitato numero di evidenze suggerisce una possibile riduzione dell'efficacia del cerotto transdermico in pazienti con peso superiore a 90 chilogrammi [27].

Ad ogni modo, in caso di assunzione di terapia estroprogestinica, la donna dovrebbe essere informata che il rischio di trombosi aumenta all'aumentare del BMI e che, nel caso di BMI ≥ 35 , i rischi generalmente superano i benefici [27].

Per quanto riguarda la contraccezione d'emergenza la spirale al rame è il metodo più efficace e non risulta influenzata dal BMI. La contraccezione d'emergenza per via orale può, viceversa, risultare meno efficace in relazione al peso e al BMI. In particolare, levonorgestrel 1,5 mg in monosomministrazione può essere meno efficace in donne con BMI >26 o peso >70 kg. È stata suggerita la possibilità di raddoppiare la dose, assumendo 3 mg in monosomministrazione, ma le evidenze scientifiche non sono conclusive. Ulipristal acetato 30 mg in monosomministrazione può avere ridotta efficacia in donne con BMI >30 o peso >85 kg [27].

Bisogna inoltre avvertire la donna che l'utilizzo di farmaci utilizzati talvolta per il trattamento dell'obesità, che inducono diarrea e/o vomito (es. orlistat, lassativi, ecc.), e la chirurgia bariatrica malassorbitiva, possono ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali, mentre non sembrano avere effetto sui contraccettivi non orali [27].

- le iniezioni di medrossiprogesterone acetato ogni 12 settimane, off-label in Italia.

I dispositivi intrauterini medicati con levonorgestrel di durata quinquennale trovano indicazione terapeutica in pazienti con cicli menometrorragici, diversamente dagli altri disponibili in commercio che hanno mera indicazione contraccettiva.

Dal foglio illustrativo, l'impianto sottocutaneo all'etonogestrel è indicato per donne di età compresa tra i 18 e i 40 anni. La donna deve essere avvertita che potrebbe osservare cambiamenti del flusso mestruale in termini di frequenza (assente, meno o più frequente, o continuo), intensità (ridotta o raramente aumentata) e/o durata.

I SARC comprendono la pillola combinata estro-progestinica (*Combined Oral Contraceptive*, COC), la pillola con solo progestinico (*Progesterone Only Pill*, POP), l'anello vaginale estro-progestinico (etonogestrel/etinilestradiolo a vari dosaggi) e il cerotto transdermico con estroprogestinico (norelgestromina 6 mg/etinilestradiolo 600 µg).

La via di somministrazione del contraccettivo ne condiziona l'assorbimento. L'assorbimento dei contraccettivi ormonali per via orale dipende dalla rapidità del passaggio intestinale, risultando ridotta in pazienti con alvo diarroico o alterno. Inoltre nell'assorbimento intestinale gioca un ruolo fondamentale l'estroboloma [21, 25, 26]. La via orale è quindi la più vulnerabile a fluttuazioni dei livelli plasmatici degli ormoni contenuti nella contraccezione ormonale: tuttavia, nessuno dei foglietti illustrativi di questi farmaci fa riferimento a tale evenienza. Le vie transdermica e transvaginale, by-passando il circolo enteroepatico, permettono il mantenimento di livelli plasmatici più costanti.

L'indice di Pearl è la misura dell'efficacia di un metodo contraccettivo, ossia il numero di gravidanze insorte durante l'utilizzo del metodo. Esiste un'importante discrepanza tra l'efficacia teorica rilevata negli studi (99,1–99,9%) e l'efficacia reale della terapia estroprogestinica orale (95%),

giustificata non solo da possibili dimenticanze di assunzione, ma anche da altri fattori che possono influire sui livelli plasmatici dei principi attivi, quali: limitazioni all'assorbimento intestinale dovute ad alvo diarroico o vomito (spontanei o auto-indotti), influenza del BMI (Box 1), contemporanea assunzione di altri farmaci o di fitoterapici, ridotto assorbimento intestinale e minore riassorbimento nel circolo enteroepatico per alterazioni dell'estroboloma, la parte del microbioma che metabolizza gli estrogeni.

Composizione dei contraccettivi ormonali: componente estrogenica

La componente estrogenica dei contraccettivi combinati è scelta fra uno dei seguenti principi attivi:

- etinilestradiolo (EE);
- estradiolo (E2) o estradiolo valerato (E2V), sostanzialmente identici dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico, nonché dell'impiego clinico;
- estetrolo (E4).

L'etinilestradiolo ha rappresentato per oltre 50 anni l'unica opzione disponibile. Solo nel 2009 sono state introdotte in commercio pillole a base di estradiolo e, successivamente, di estradiolo valerato, che hanno dimostrato di avere minor impatto sull'assetto emocoagulativo rispetto all'etinilestradiolo [29, 30]. L'estradiolo, venendo riconosciuto come estrogeno naturale, contrariamente all'etinilestradiolo, viene catabolizzato nel fegato a estrone (E1) ed estriolo (E3). Inoltre, ha un minor impatto sulla pressione arteriosa, dal momento che rispetto all'etinilestradiolo induce una minor sintesi epatica di angiotensinogeno [31].

L'aumento dei livelli circolanti di Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) indotto dall'assunzione di etinilestradiolo è significativamente maggiore rispetto a quanto si osser-

va con estradiolo valerato. SHBG lega il testosterone, sottraendolo al legame con i recettori degli androgeni. Un suo aumento porta, quindi, a una serie di effetti da “carenza androgenica”, fra cui la riduzione del desiderio sessuale. Tale differenza è stata inizialmente notata in uno studio di confronto condotto in Germania fra terapia con etinilestradiolo/levonorgestrel *versus* estradiolo valerato/dienogest [30]. Va notato, tuttavia, che la minor inibizione della libido con quest'ultima combinazione farmacologica non è ascrivibile unicamente al minor incremento dei livelli plasmatici di SHBG, ma anche a:

- minor effetto antagonista del dienogest rispetto al levonorgestrel nei confronti dell'estradiolo a livello vaginale;
- importante riduzione della sintomatologia catameniale, con miglioramento del benessere generale della donna, grazie alla formulazione 26 + 2 (26 giorni di terapia + 2 giorni di placebo) rispetto alla somministrazione di 21 giorni (+ eventualmente 7 di placebo) che caratterizza le pillole a base di etinilestradiolo/levonorgestrel;
- riduzione della quantità dei flussi mestruali (tenuto conto che estradiolo valerato/dienogest è l'unica combinazione in commercio esplicitamente approvata per il trattamento del flusso mestruale abbondante in pazienti che desiderino contraccezione orale) con conseguente riduzione del rischio di anemia che, come noto, si associa a disturbi depressivi, causa a loro volta di calo del desiderio sessuale.

Nel 2021 è stata approvata la commercializzazione in Italia di una pillola a base di estetrolo monoidrato 14,2 mg e drospirenone 3 mg per compressa. L'azione anti-proliferativa selettiva sul tessuto mammario espletata dall'estetrolo rende l'utilizzo di tale ormone di grande interesse sia per la contraccezione sia per la terapia ormonale sostitutiva.

Per maggiori dettagli in merito alle caratteristiche specifiche dei diversi estrogeni si rimanda alla già citata Rassegna dal titolo *Estrogeni e infiammazione*.

Composizione dei contraccettivi ormonali: componente progestinica

I progestinici rappresentano l'unico principio attivo nella POP, come pure nelle spirali medicate al progesterone e nell'impianto sottocutaneo, mentre sono combinati ai diversi estrogeni nelle diverse formulazioni di contraccettivi combinati (COC).

La scelta del progestinico dovrebbe tenere conto di:

- origine dei diversi progestinici. Essi possono derivare da:
 - progesterone naturale (P): sono i pregnani, a 21 atomi di carbonio;

- 19-nortestosterone, con 19 atomi di carbonio: oltre all'affinità per il recettore progestinico mostrano varia attività agonista verso il recettore androgenico, con effetto protettivo sulla libido;
- spironolattone e suoi derivati (drospirenone): progestinici con spiccata attività anti-mineralcorticoide e anti-androgenica che, quindi, rappresentano la prima scelta terapeutica in caso di iperandrogenismo;
- modulazione della sintesi epatica di SHBG, in sinergia con il tipo di estrogeno [32];
- affinità di legame con SHBG: maggiore è l'affinità di legame, maggiore è la capacità del progestinico di scalzare il testosterone dal legame con la globulina, aumentandone la quota libera (ad esempio, il levonorgestrel ha una forte affinità di legame con SHBG e risulta pertanto il gold standard nella tutela della sessualità, mentre risulta controindicato nel trattamento di quadri iperandrogenici quali acne e irsutismo) [32];
- dosi efficaci per:
 - inibizione dell'ovulazione,
 - trasformazione dell'endometrio da proliferativo a secretivo;
- indice uterotopico: rapporto fra le dosi efficaci appena citate, espresso in percentuale.

Un contraccettivo unicamente progestinico, per essere affidabile, dovrà contenere una molecola con bassa dose di inibizione dell'ovulazione. Fondamentale risulta, invece, la dose di trasformazione nel caso in cui sia necessario un buon controllo endometriale, quindi in pazienti in cui la terapia progestinica o estroprogestinica sia utilizzata per controllare menometrorragie.

Ai fini della personalizzazione della terapia contraccettiva ormonale (Box 2) è essenziale notare che tutti i progestinici legano i recettori del progesterone, mentre si differenziano fra loro per la specificità del legame ai recettori degli estrogeni, degli androgeni, dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi (Tabella 1). Inoltre, nel legame a tali recettori la specifica molecola può avere funzione agonista, antagonista o neutra.

Ad esempio, se ci troviamo dinnanzi a una paziente con iperandrogenismo (clinico o biochimico), come può essere una paziente con sindrome dell'ovaio policistico, risulta particolarmente appropriato scegliere un progestinico con spiccata attività anti-androgenica. Il progestinico con il massimo effetto antagonista sui recettori androgenici è il ciproterone acetato (CPA), seguito dal dienogest (DNG, 40% dell'attività del CPA), dal drospirenone (DRSP, 30% dell'attività del CPA) e dal clormadinone acetato (CMA, 20% dell'attività del CPA) [33].

Box 2 Principi di personalizzazione della terapia contraccettiva combinata

- Tipo di estrogeno (etinilestradiolo, estradiolo, estradiolo valerato, estrone)
- Dosaggio dell'estrogeno, da valutarsi in base a:
 - peso della paziente;
 - assunzione concomitante di altre terapie (ad esempio farmaci per l'epilessia, che possano accelerarne il metabolismo, o farmaci che possono rallentarne il metabolismo)
- Tipo e dosaggio del progestinico
- Via di somministrazione:
 - via orale che, come detto, è influenzata dalla velocità del transito intestinale, dal vomito, dalle interazioni con l'estroboloma, dal metabolismo epatico di primo passaggio;
 - via transdermica, che può essere influenzata dal peso superiore a 90 kg o può risultare poco confortevole in pazienti che praticino intensa attività sportiva;
 - via transvaginale.

Si noti che il primo segnale di inadeguatezza dei dosaggi ormonali plasmatici per un'efficace contraccezione è rappresentato dallo spotting (dall'inglese *to spot*, macchiare). In caso di spotting andrebbe, pertanto, utilizzato un altro metodo anticoncezionale (solitamente il condom) fino al termine della confezione e durante l'intervallo.

Tabella 1 Caratteristiche dei progestinici: affinità di legame per i recettori del progesterone (PR), degli androgeni (AR), dei glucocorticoidi (GR) e dei mineralcorticoidi (MR); dose di inibizione dell'ovulazio-

ne; dose di trasformazione; indice uterotopico [36]. Modificato da A. Cuccarollo. +, agonista; -, antagonista

	PR	AR	GR	MR	Dose di inibizione dell'ovulazione in mg/die per os	Dose di trasformazione in mg/die	Indice uterotopico
Progesterone (P)	50 (+)	0	10 (+)	100 (-)	300	150	7,1%
Clormadinone acetato (CMA)	67 (+)	5 (- -)	8 (+)	0	1,5–2,0	0,7–1,1	6,7–7,5%
Ciproterone acetato (CPA)	90 (+)	6 (- -)	8 (+)	8	1	0,7	5%
Nomegestrolo acetato (NOMAc)	125 (+)	6	6	0	5	3,6	5%
Drospirenone (DRSP)	35 (+)	65 (- -)	6	230 (- -)	2	1,9	4%
Levonorgestrel (LNG)	150 (+)	45 (+)	1	75	0,05	0,2	0,8%
Desogestrel (DSG)	150 (+)	20	14	0	0,06	0,07	3%
Etonogestrel (ETN)							
Gestodene (GSD)	90 (+)	85	27 (+)	290 (-)	0,03	0,1	1%
Dienogest (DNG)	5 (+)	10 (- -)	1	0	1	0,2	16,7%

Controindicazioni alla terapia estro-progestinica e progestinica

Nel 1996 la WHO ha promulgato un documento dal titolo *Medical eligibility criteria (MEC) for contraceptive use*, giunto nel 2015 alla sua quinta edizione [34]. I MEC della WHO sono stati adattati da alcune Società Scientifiche nazionali, come la società inglese (UK-MEC) e la società statunitense (US-MEC) [14, 35].

In Italia, la Fondazione Confalonieri Ragonese ha pubblicato nell'agosto 2019 le *Raccomandazioni sull'utilizzo appropriato della contraccezione ormonale*, che confrontano e riassumono le controindicazioni precedentemente evidenziate dai MEC e da UK-MEC e US-MEC (Tabella 2) [36].

Oltre a quanto elencato in Tabella 2, va ricordato che l'assunzione della terapia estro-progestinica deve essere sospesa almeno quattro settimane prima di un intervento chirurgico maggiore programmato.

In ogni donna che richieda contraccezione ormonale vanno indagati eventuali fattori di rischio, in particolare: pregressi episodio trombotici o familiarità per tromboembolismo, trombofilie note, diabete mellito di tipo I, fumo, emicrania con aura (Box 3).

In sintesi, i benefici, sia contraccettivi che extra-contraccettivi, legati all'uso di COC superano significativamente, nella maggior parte delle donne, le preoccupazioni legate all'aumentato rischio tromboembolico. L'AIFA ha pubblicato a gennaio 2019 una *Nota informativa importante sui contraccettivi ormonali combinati*, contenente precisazioni in merito al rischio tromboembolico. Tale nota è corredata da una lista di controllo che andrebbe utilizzata al momento della prescrizione e di ciascun successivo controllo per valutare il rischio tromboembolico.

Per quanto riguarda i contraccettivi con solo progestinico le controindicazioni sono elencate in Tabella 3 e 4, secondo il medesimo sistema di classificazione del rischio visto sopra.

Tabella 2 Controindicazioni all'uso della terapia estroprogestinica [36]. Modificato da A. Cuccarollo. 2, casi in cui la COC può generalmente essere usata; 3, casi in cui la COC non è raccomandata, salvo situazioni in cui non siano disponibili metodi alternativi e la gravidanza costituisca un rischio per la salute della donna; 4, casi in cui la COC

è assolutamente controindicata. Viene fatto un distinguo fra l'inizio della terapia estroprogestinica (I) e la sua continuazione (C), nei casi in cui il fattore di rischio insorga o venga rilevato quando l'assunzione è già in atto

	WHO MEC (2015)	US-MEC (2016)	UK-MEC (2016)
Ipertensione arteriosa $\geq 160/100$ mmHg o con danno d'organo	4	4	4
Cardiopatía ischemica/dilatativa, valvulopatía complicata	4	4	4
Stroke in atto o pregresso	4	4	4
TVP o EP (in atto o pregressa o in terapia anticoagulante)	4	4	4
Mutazioni trombofiliche note	4	4	4
Diabete, da piú di 20 anni o con compromissione d'organo	3–4	3–4	3
Fumo > 15 sigarette/die in donne di età >35 anni	3–4	4	4
Multipli fattori di rischio cardiovascolare	3–4	3–4	3
Emicrania con aura	4	4	3–4
Emicrania senza aura in donne >35 anni	3I 4C	2 ?	2I 3C
Chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata	4	4	4
Neoplasia mammaria maligna attuale o pregressa <5 anni	4	4	4
Neoplasia epatica maligna, adenoma o epatocarcinoma	4	4	4
Epatite virale acuta	3–4I 2C	3–4I 2 C	3I 2C
Cirrosi epatica scompensata	4	4	4
Trapianto d'organo complicato		4	3
LES con Ab antifosfolipidi + o sconosciuti	4	4	4
Allattamento <6 settimane dal parto	4	2–3	4
<21 giorni dal parto	3–4	4	3–4
Neoplasia endometriale	4I 2C	4I 2C	4I 2C

Box 3 Emicrania e cefalea catameniale

Il mal di testa è un sintomo molto comune, che solo raramente sottende una patologia severa. La cefalea catameniale include tutte le forme temporalmente correlate con il flusso mestruale, precedendolo di poco o verificandosi in contemporanea, a causa del crollo dei livelli estrogenici [21]. Pertanto, la cefalea catameniale rappresenta indicazione terapeutica per la contraccezione ormonale, ancor piú se con breve o nullo *Hormone Free Interval*.

Al contrario l'emicrania con aura, e l'emicrania senz'aura in pazienti di età superiore a 35 anni, è una controindicazione assoluta all'assunzione di terapia estro-progestinica dal momento che è un fattore di aumentato rischio per *stroke*.

Tabella 3 Controindicazioni all'uso della terapia contraccettiva solo progestinica orale [36]. Modificato da A. Cuccarollo. *Solo per la continuazione, se l'emicrania con sintomi focali esordisce durante l'utilizzo del contraccettivo; per le donne affette da emicrania con aura l'inizio di una contraccezione con solo progestinico è in classe 2

	Classe di rischio
Tromboembolie in atto	3
Cardiopatía ischemica/stroke	3C
LES con Ab antifosfolipidi +	3
Emicrania con aura	3C*
Tumori della mammella	3–4
Diabete con vascolopatía o danno d'organo	3 (solo per MAP)
Ipertensione arteriosa	3 (solo per MAP)
Cirrosi scompensata	3
Adenoma epatocellulare o epatoma	3
Sanguinamenti vaginali ndd	3 (solo per MSP e impianti)

In caso di anamnesi familiare positiva per eventi tromboembolici non vi è controindicazione all'uso di contraccezio-

ne progestinica. Inoltre, per quanto riguarda le spirali medicate al progesterone, la prevalente azione locale rende il

Tabella 4 Controindicazioni all'uso dei dispositivi intrauterini medicati al progesterone [36]. Modificato da A. Cuccarollo

	Classe di rischio
Sepsi post-partum	4
Aborto settico	4
Mola vescicolare con b-HCG persistentemente elevato	4I 2C
PID	4I 2C
Cervicite purulenta o infezione da chlamydia	4I 2C
Schistosomiasi pelvica	4I 2C
Sanguinamento vaginale ndd	4I 2C
Neoplasia della portio o dell'endometrio	4I 2C
Neoplasia mammaria	4

Tabella 5 Criteri medici di eleggibilità inglesi (UK-MEC) per la contraccezione in base al BMI della donna [27]. Modificato da A. Cuccarollo

	BMI	BMI è il solo fattore di rischio	BMI + altri fattori di rischio cardiovascolare	Storia di chirurgia bariatrica
COC, anello vaginale, cerotto transdermico (estro-progestinici)	30–34	2	3	2
	≥35	3	3	3
POP	≥30	1	2	1
Impianto al progesterone	≥30	1	2	1
Spirale medicata al Levonorgestrel	≥30	1	2	1
Spirale al rame	≥30	1	1	1

Box 4 Valutazione medica per la prescrizione della terapia contraccettiva: *tips and tricks*

- Raccogliere un'accurata anamnesi personale e familiare per individuare l'esistenza di controindicazioni
- In assenza di fattori di rischio personali o familiari NON vi è indicazione a eseguire esami ematochimici preliminari alla prescrizione di terapia contraccettiva. Lo screening emocoagulativo è invece indicato qualora si desideri prescrivere terapia estroprogestinica a una paziente con familiarità per eventi tromboembolici
- Valutare la presenza di fattori di rischio: età >35 anni, obesità, abitudine al fumo, consumo di alcol o di sostanze stupefacenti
- Misurare la pressione arteriosa per escludere ipertensione misconosciuta
- Porre attenzione al peso della paziente, sia come fattore di rischio sia per la valutazione dell'adeguatezza della dose ormonale
- Escludere la presenza di sanguinamenti uterini anomali (AUB) non indagati
- Prima di inserire un dispositivo intrauterino escludere fattori di rischio infettivi e malformazioni uterine
- Valutare, alla prima visita e alle successive, comportamenti a rischio messi in atto dalla paziente, ma non sempre facilmente rilevabili, quali: utilizzo smodato e non clinicamente indicato di lassativi (accelerazione del transito intestinale con riduzione dell'efficacia contraccettiva) o diuretici (disidratazione con rischio trombotico da policitemia); assunzione di fitoterapici che possono interferire con il metabolismo ormonale; disturbi alimentari; ecc.

rischio di trombosi venosa profonda estremamente basso.

Tornando alla relazione fra terapia contraccettiva e BMI essa si gioca non solo in relazione all'efficacia, come trattato nel Box 1, ma anche in relazione alla sicurezza, secondo i criteri di eleggibilità riportati in Tabella 5.

Nel Box 4 sono elencati i principali aspetti ai quali prestare attenzione al momento della prescrizione di terapia contraccettiva ormonale.

Conclusioni

In questa Rassegna si sono analizzate le varie formulazioni di contraccezione ormonale ad oggi disponibili sul mercato, prestando attenzione alle specifiche controindicazioni.

Dal punto di vista terapeutico la contraccezione ormonale gioca un ruolo importante nelle patologie mestruali propriamente dette regolarizzando ritmo, durata e quantità del ciclo mestruale.

Inoltre, la contraccezione ormonale può essere utilizzata nella terapia delle patologie extra-uterine correlate alla mestruazione, nonché dei disturbi infiammatori e autoimmunitari con esacerbazione o progressione catameniale.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01155-9>.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Verona within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Alessandra Graziottin, Angela Cuccarollo, Massimo P. Franchi e Stefano Uccella dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Dei M, Bruni V (2016) Guida Alla Ginecologia Dell'infanzia e Dell'adolescenza. Officina Editoriale Oltrarno, Firenze
2. Toffol E, Koponen P, Luoto R, Partonen T (2014) Pubertal timing, menstrual irregularity, and mental health: results of a population-based study. *Arch Womens Ment Health* 17(2):127–135
3. Nohara M, Momoeda M, Kubota T, Nakabayashi M (2011) Menstrual cycle and menstrual pain problems and related risk factors among Japanese female workers. *Ind Health* 49(2):228–234
4. Zhou M, Wege N, Gu H et al (2010) Work and family stress is associated with menstrual disorders but not with fibrocystic changes: cross-sectional findings in Chinese working women. *J Occup Health* 52(6):361–366
5. Sakai H, Ohashi K (2013) Association of menstrual phase with smoking behavior, mood and menstrual phase-associated symptoms among young Japanese women smokers. *BMC Womens Health* 13:10
6. Kwak Y, Kim Y, Baek KA (2019) Prevalence of irregular menstruation according to socioeconomic status: a population-based nationwide cross-sectional study. *PLoS ONE* 14(3):e0214071
7. Mao L, Xi S, Bai W et al (2021) Menstrual patterns and disorders among Chinese women of reproductive age: a cross-sectional study based on mobile application data. *Medicine (Baltimore)* 100(16):e25329
8. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM (2019) Amenorrhea: a systematic approach to diagnosis and management. *Am Fam Phys* 100(1):39–48
9. Bolis G (2017) Manuale di ginecologia ed ostetricia, 2nd edn. Edises, Napoli
10. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M (2007) Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 22(3):635–643
11. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M (2007) A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 87(3):466–476
12. VediamociChiara. <https://www.vediamocichiara.it>. Accessed on 28 february 2021
13. Latthe P, Mignini L, Gray R et al (2006) Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 332(7544):749–755
14. Uk Medical Eligibility Criteria For Contraceptive Use (2016) <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ukmec-2016>. Accessed on 1 may 2022
15. König P, Jimenez K, Saletu-Zyhlarz G et al (2020) Iron deficiency, depression, and fatigue in inflammatory bowel diseases. *Z Gastroenterol* 58(12):1191–1200
16. Maurya P, Meher T, Muhammad T (2022) Relationship between depressive symptoms and self - reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health* 22(1):758
17. Padda J, Khalid K, Hitawala G et al (2021) Depression and its effect on the menstrual cycle. *Cureus* 13(7):e16532
18. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS (2011) FI-GO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 113(1):3–13
19. Yesuf TA, Eshete NA, Sisay EA (2018) Dysmenorrhea among university health science students, Northern Ethiopia: impact and associated factors. *Int J Reprod Med* 2018:9730328
20. Gidwani G (1998) Longitudinal study of risk factors for occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Clin Pediatr (Phila)* 37(1):51
21. Taylor HS, Pal L, Seli E (2020) Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th edn. Wolters Kluwer, Philadelphia
22. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC (2019) The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Updat* 25(5):564–591
23. Salamonsen LA, Lathbury LJ (2000) Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Updat* 6(1):16–27
24. Graziottin A (2016) The shorter, the better: a review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 21(2):93–105
25. Yoon K, Kim N (2021) Roles of sex hormones and gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil* 27(3):314–325
26. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, Adams S (2016) The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 108(8):djw029
27. AAVV (2019) FSRH Guideline (April 2019) Overweight, obesity and contraception. *BMJ Sex Reprod Health* 45(Suppl 2):1–69
28. Morrell KM, Cremers S, Westhoff CL, Davis AR (2016) Relationship between etonogestrel level and BMI in women using the contraceptive implant for more than 1 year. *Contraception* 93(3):263–265
29. Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C et al (2015) Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: a literature review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 20(5):329–343
30. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M (2011) Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive. *Clin Drug Investig* 31(8):573–584
31. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J (2017) Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 22(4):245–246
32. Fotherby K (1995) Levonorgestrel: clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 28(3):203–215
33. Ruan X, Seeger H, Mueck AO (2012) The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 71(4):337–344
34. Secor RM, Stendig-Raskin I (2018) Medical eligibility criteria for contraceptive use: clinical skills and procedures. <https://doi.org/10.1891/9780826124623.0026>

35. Frieden TR, Jaffe HW, Cono J (2016) U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016, vol 65. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention
36. Fondazione Confalonieri Ragonese (2019) Raccomandazioni sull'utilizzo appropriato della contraccezione ormonale. https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2019/11/Raccomandazioni_Contraccezione_Ormonale. Accessed on 1 may 2022

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.