



XXXI ciclo

Dottorato di ricerca in Sanità Pubblica e Medicina

Preventiva

“Effetti dell'impianto all'etonogestrel sul dolore pelvico , sulla qualità della vita e sull'attività sessuale in pazienti affette da endometriosi: studio multicentrico, prospettico osservazionale”

Candidato

Dott.ssa Anna Sansone

Tutor

Prof. Carmine Nappi

INDICE

Abstract.....	pag 2.
Introduzione.....	pag 4.
Gli impianti sottocutanei al progestinico.....	pag 7.
Materiali e metodi.....	pag 10.
Risultati.....	pag 14.
Conclusioni.....	pag 16.
Tabelle.....	pag 20.
Bibliografia.....	pag 22.

Abstract

Purpose

Progestins are successfully employed as treatment for endometriosis. Our study evaluates the effects of the etonogestrel (ENG) implant on pelvic pain, quality of life, and sexual function in women requiring long-term reversible contraception and presenting ovarian cysts of probable endometriotic origin.

Methods

We enrolled 25 women asking for contraception with the ENG implant and presenting a cyst with the ultrasound features of an endometrioma and pain symptoms. Patients were interviewed on pain symptoms (dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, and dysuria) using a VAS score (0–10), on quality of life (QoL) using the Short Form-36 questionnaire, and on sexual activity using the Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire before inserting the implant (T0) and after 6 (T1) and 12 months (T2).

Results

We found a significant decrease in dysmenorrhea and dyspareunia VAS scores comparing baseline scores to 6 and 12 months. After 12 months, the bodily pain, general health, vitality, social functioning, and mental health domains of the QoL score were significantly improved. The total FSFI score results increased in comparison with baseline both at 6 and 12 months. In particular, we highlighted a significant improvement in desire, satisfaction, and pain domains already at 6 months; the arousal domain improved only after 12 months. Finally, mean diameters of endometrioma-like cysts were not changed after 12 months of treatment.

Conclusions

Etonogestrel implants seem to be able to reduce pelvic pain, improve sexual function, and quality of life in patients with ovarian cysts suspected of endometriotic origin.

Abstract

Obiettivo primario

I progestinici sono impiegati con successo nel trattamento della patologia endometriosa. Il nostro studio valuta i benefici dell'utilizzo dell'impianto a Etonogestrel (ENG) sul dolore pelvico, la qualità della vita e la funzione sessuale nelle donne che richiedono una contraccezione reversibile a lungo termine e presentano cisti ovariche di probabile origine endometriosa.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato 25 donne che richiedevano una contraccezione con l'impianto al ENG affette da sintomatologia dolorosa con l'evidenza ecografica di cisti endometriosa. Alle pazienti sono stati somministrati una scala analogica (VAS score) per la valutazione della sintomatologia dolorifica (dismenorrea, dispareunia, dischezia e disuria) utilizzando un punteggio VAS (0-10), un questionario Short Form-36 per la determinazione della qualità della vita (QoL) e un questionario finalizzato alla valutazione della funzione sessuale femminile Indice (FSFI) prima di inserire l'impianto (T0) e dopo 6 (T1) e 12 mesi (T2).

Risultati

Abbiamo riscontrato una diminuzione significativa degli score della scala VAS nei domini della dismenorrea e dispareunia confrontando i punteggi basali con i controlli a 6 e a 12 mesi. Dopo 12 mesi il punteggio nel questionario QoL rappresentante il dolore corporeo, la salute generale, la vitalità, l'attività sociale e i domini di salute mentale sono stati significativamente migliorati. Il punteggio totale del punteggio FSFI è aumentato rispetto al basale sia a 6 che a 12 mesi. In particolare, abbiamo evidenziato un miglioramento significativo del desiderio, della soddisfazione e del dolore già a 6 mesi; il dominio dell'eccitazione è migliorato solo dopo 12 mesi. Dopo 12 mesi di trattamento non ci sono state modifiche nei diametri medi delle cisti endometriosiche ai controlli ecografici seriati.

Conclusioni

Gli impianti a base di etonogestrel sembrano essere in grado di ridurre il dolore pelvico, migliorare la funzione sessuale e la qualità della vita nei pazienti con cisti ovariche di presunta natura endometriosa.

INTRODUZIONE

L'endometriosi è una patologia cronica ginecologica estrogeno-dipendente caratterizzata dalla presenza di ghiandole e stroma endometriali in regioni ectopiche rispetto alla mucosa uterina; ne sono affetta dal 6 al 10% delle donne in età riproduttiva e fino al 50% delle donne infertili [1].

Nonostante esistano diverse ipotesi eziologiche [2], il meccanismo patologico comune e certo dell'endometriosi rimane ancora sconosciuto. Le diverse teorie, immunologica, ormonale, genetica ed epigenetica potrebbero in realtà coesistere come concause [3, 4].

A tal proposito, le evidenze cliniche suggeriscono che i focolai endometriosici peritoneali sono in grado di alterare l'omeostasi peritoneale modulando i sistemi immunologici, rendendoli incapaci di rimuoverli e attivando la produzione di citochine infiammatorie, angiogeniche e fibrogeniche [5 - 7].

Il dolore pelvico cronico (chronic pelvic pain, CPP) rappresenta uno dei principali e più severi sintomi dell'endometriosi. Le terapie offerte per il suo controllo sono sia di tipo chirurgico che di tipo farmacologico.

La chirurgia ha come beneficio quello di rimuovere le lesioni endometriosiche al momento della visualizzazione pelvica diretta, mirando ma non completando l'eradicazione della malattia; infatti dal momento che non può influenzare i meccanismi patogenetici che sottendono allo sviluppo dell'endometriosi, appare incapace di "curare" la malattia; e questo può spiegare l'elevata incidenza di recidiva postoperatoria sia dei sintomi che delle lesioni [8].

D'altra parte, l'approccio farmacologico, su base ormonale, mira a sopprimere l'ovulazione e le conseguenti fluttuazione estrogeniche ma non è in grado di sopprimere macroscopicamente le lesioni pre-esistenti. Inoltre, i trattamenti farmacologici per endometriosi, finalizzati al controllo della sintomatologia dolorosa, presentano dei limiti.

Le terapie ormonali richiedono regimi continui e prolungati (o almeno fino al raggiungimento del desiderio di gravidanza) che comportano un'accentuazione degli effetti collaterali [ad es. diminuzione della densità minerale ossea (BMD), disturbi di tipo climaterico e aumento di peso] che riducono l'aderenza alle terapia [9].

Secondo le evidenze disponibili e le linee guida del *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* [10], non ci sono grandi differenze in termini di efficacia tra i diversi regimi ormonali. In particolare, in caso di endometriosi i trattamenti di prima linea per la gestione del dolore pelvico sono regimi ormonali con estro-progestinici o solo progestinici [10-13].

I progestinici sono impiegati sempre più spesso e con maggior successo nel trattamento dell'endometriosi e il loro utilizzo è consigliato specialmente in donne con controindicazioni o intolleranza all'utilizzo degli estrogeni [14].

Il Nexplanon ® è un impianto sottocutaneo contraccettivo composto da un singolo bastoncino contenente solo progestinico, l'etonogestrel (ENG) (o Implanon NXT ® in altri paesi; MSD, Milano, Italia)[15].

Dopo l'applicazione sottodermica, l'azione contraccettiva è ottenuta principalmente tramite l'inibizione dell'ovulazione, garantita per i successivi 3 anni.

La letteratura ci mostra un effetto positivo degli impianti contraccettivi con solo progestinico sulla dismenorrea legata a patologia endometriosa [16]. Yisa et al. [17] hanno descritto un effetto positivo sul dolore pelvico in cinque pazienti; altri hanno riportato una diminuzione del dolore pelvico prima e dopo trattamento con impianto ENG o e con un gruppo di confronto che assumeva medrossiprogesterone acetato [18]. Tuttavia, questi studi hanno dei limiti legati alle dimensioni del campione.

Premesso ciò, lo scopo del nostro studio di tipo osservazionale, multicentrico, prospettico è finalizzato a valutare l'effetto dell'impianto al ENG sul dolore pelvico, sulla qualità della vita e sull'attività sessuale in donne che richiedono una contraccezione reversibile a lungo termine e presentano cisti ovariche con caratteristiche ecografiche di endometriomi.

Gli impianti all'etonogestrel (ENG): Implanon®, Nexplanon®

Implanon®, primo modello di impianto contenente ENG, e Nexplanon®, successiva evoluzione, sono costituiti da un singolo bastoncino di etinil-vinil acetato contenente 68 mg di ENG. Entrambi presentano un'efficacia contraccettiva di 3 anni.

Il posizionamento del Nexplanon® risulta semplice e facilmente riproducibile grazie ad un inseritore sterile; è inoltre visibile in sede nelle indagini radiografiche per la presenza di solfato di bario. L'impianto è inserito sulla faccia mediale della porzione superiore del braccio non dominante a 8 cm dall'epicondilo mediale.

La figura 2 mostra l'inserimento sottocutaneo, previa piccola anestesia con lidocaina sottocutanea, tramite applicatore monouso. Nella stessa figura è rappresentata la rimozione dello stesso con piccola incisione con bisturi monouso ed estrazione con pinza dentata.

Figura 2. Posizionamento e rimozione del Nexplanon®



Tabella 1. Il timing d’inserimento è dipendente dalla condizione ormonale precedente (es. gravidanza, COC, ect).

Condizione precedente	Timing di inserimento
Nessuno	Giorno 1-5 del ciclo
Metodo combinato (COC, cerotto, anello)	Durante l’intervallo libero
POC – Pillola al solo progestinico	In qualunque momento
Impianto/IUS	Nello stesso giorno della rimozione
Progestinici iniettabili	Al momento della successiva iniezione
Aborto del primo trimester	Nello stesso giorno
Aborto del secondo trimester	Giorno 21-28

I livelli ematici di ENG variano nel tempo: inizialmente l’impianto rilascia 67 µg di ENG al giorno; questa dose si riduce gradualmente nel tempo raggiungendo 32 µg al giorno nel secondo e terzo anno. In particolare, il livello sierico di ENG nei primi 4 giorni dopo l’inserimento dell’impianto è di circa 800 pg/ml e si riduce a circa 150 pg/ml dopo tre anni [19]. L’impianto al ENG mantiene l’efficacia contraccettiva per circa 3 anni [20]. In studi postmarketing, il tasso di gravidanze indesiderate è di 0.049 per 100 impianti venduti con un Pearl Index 0.031 [21]. Questo dato indica che il Nexplanon rappresenta uno dei metodi contraccettivi più efficaci se non addirittura il più efficace.

Le utilizzatrici d'impianti presentano una crescita follicolare ridotta ma presente, con follicoli che raggiungono diametri tra 5.2 ± 1.46 mm. I livelli ematici di estrogeni, come già detto in precedenza, sono compatibili a quelli della fase follicolare precoce, paragonabili a quelli di pazienti che utilizzano contraccettivi non ormonali [22]. I livelli di beta estradiolo, in queste pazienti, sono perciò sufficienti a proteggere l'osso dalla deplezione legata a una condizione di ipoestrogenismo, con BMD pressoché sovrapponibile alle utilizzatrici di contraccezione di tipo non ormonale [22,23]. In mancanza di ovulazione sono frequenti le formazione di cisti ovariche funzionali, fenomeno comune a tutti contraccettivi a base di solo progestinico [19].

Il rilascio di ENG avviene attraverso i tessuti, di conseguenza una variazione quantitativa di tessuto adiposo (pazienti obese: Indice di Massa Corporea, IMC > 30) incide sulla concentrazione ematica del progestinico. Questo rapporto è confermato da alcuni studi che mostrano una correlazione inversa tra livelli ematici di ENG e IMC [24]. I livelli di ENG nei 2-3 anni dopo l'inserimento nelle pazienti normo e obese sono rispettivamente di 194 e di 156 pg/ml.

Nonostante le differenza, i livelli ematici di ENG si mantengono, anche per le pazienti obese, superiori alla dose minima efficace ad assicurare l'inibizione dell'ovulazione (> 90 pg/ml) [25].

Materiali e metodi

Presso gli Ambulatori di Contraccezione dei Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Università "Federico II" (Napoli, Italia), dell'Università di Salerno (Salerno, Italia) e dell'Università di Catanzaro (Catanzaro, Italia) da Luglio 2016 a Novembre 2016, sono state esaminate 256 donne che richiedevano una contraccezione a lungo termine reversibile con impianto al ENG.

I criteri di inclusione dello studio sono stati: presenza di singola cisti ovarica (monolaterale), con diametro medio > 15 e ≤ 30 mm con caratteristiche ecografiche di endometrioma valutata tramite ecografia ginecologica transvaginale (TV-US); presenza di sintomatologia dolorosa (dismenorrea, dispareunia o CPP); l'ineleggibilità o il rifiuto della paziente per un intervento chirurgico o altro trattamento ormonale; età compresa tra 18 e 45 anni; $IMC > 20$ e ≤ 25 kg / m²; essere sessualmente attiva (≥ 4 rapporti vaginali nell'ultimo mese); la buona conoscenza della lingua italiana.

Sono state escluse le pazienti che presentavano: patologie annessiali non endometriosiche o con segni di endometriosi pelvica profonda o con endometriomi con diametro medio > 30 mm a TV-US; insufficienza cardiovascolare, epatica o renale; controindicazioni e/o allergie ai progestinici; gravidanza, allattamento o aborto nei precedenti 4 mesi; malattia oncologiche o pre-neoplastiche; ipersensibilità nota a qualsiasi componente dell'impianto ENG; utilizzo di altri metodi contraccettivi (incluso intrauterino dispositivo) nelle ultime 4 settimane .

In conclusione, le pazienti arruolate nello studio presentavano lesioni cistiche ovariche sospette endometrioidiche, singole e con diametro al di sotto di 30 mm, non erano candidate ad eradicazione chirurgica [10, 26], presentavano indicazione a trattamento ormonale per il controllo della sintomatologia dolorosa [10] e desiderio di contraccezione reversibile a lungo termine con impianto a base di ENG.

Il disegno dello studio è in accordo con la Dichiarazione di Helsinki ed è stato presentato e approvato dal Comitato Etico dell'Università "Federico II" (protocollo n. 181/16) per le pubblicazioni (COPE) (<http://publicationethics.org>).

Tutte le pazienti arruolate in questo studio sono state informate riguardo le procedure previste dal protocollo e hanno ricevuto e firmato un consenso informato in cui è stato chiarito che la raccolta dei dati personali sarebbe stata finalizzata ai fini di ricerca. Tutta la progettazione, le analisi, le interpretazione di dati, la redazione e le revisioni ha seguito lo *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* Statement [27], disponibile attraverso il software *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR)* (<http://www.equatornetwork.org>).

L'impianto ENG è stato inserito tra il primo e il quinto giorno del ciclo mestruale. Durante la prima visita è stata registrata l'anamnesi ginecologica e i dati clinici prima all'inizio dello studio (T0) a 6 (T1) e 12 mesi (T2) di trattamento. Durante questi controlli, le pazienti sono state sottoposte a esame ginecologico / pelvico, valutazione di pressione sanguigna, calcolo dell'IMC e TV-US. Inoltre, i medici hanno intervistato le pazienti sulla gravità del dolore (dismenorrea,

dispareunia, dischezia e disuria) tramite un punteggio VAS (0-10), sulla qualità della vita (QoL) utilizzando la versione in italiana validata del questionario Short Form-36 (SF-36) [32] e sull'attività sessuale utilizzando la versione validata in italiano del questionario Female Sexual Function Index (FSFI) [29].

Il questionario SF-36 è composto da 36 domande raggruppate in 8 categorie: attività fisica, salute fisica, dolore fisico, salute generale, vitalità, salute mentale, attività sociale e stato emotivo. Alle pazienti è stato indicato di apporre un segno su una scala disegnata con valori compresi tra 0-100 indicando per ciascun dominio per il punteggio che meglio corrispondeva al loro stato, dal più basso al più alto di una determinata categoria del questionario QoL. Successivamente, è stata effettuata la somma di tutti i valori per ciascuna categoria. La media è stata calcolata sulla base dei singoli domini all'interno di una determinata categoria. Di conseguenza, sono stati ottenuti otto punteggi, con valori più alti che indicano migliore benessere [28].

Il questionario FSFI contiene 19 domande raggruppate in sei domini: (1) desiderio sessuale; (2) eccitazione; (3) lubrificazione; (4) orgasmo; (5) soddisfazione sessuale generale; e (6) dolore durante l'atto sessuale. Tutte le domande hanno possibilità di risposta multipla. A ogni risposta è assegnato un punteggio di 0-5, e il valore di soddisfazione sessuale finale è derivato dalla somma matematica dei diversi valori che va da 2 a 36. Un punteggio basso indica una funzione sessuale peggiore. Un punteggio pari o inferiore a 26,55 indica una disfunzione sessuale [29].

È stato consegnato, inoltre alle pazienti un diario dei sanguinamenti ed è stato chiesto di registrare giorno per giorno la presenza di sanguinamento o spotting (piccole macchie marrone). Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i profili mestruali sfavorevoli (cioè meno e/o non tollerati dalla maggior parte delle pazienti) sono il "sanguinamento frequente" (oltre cinque episodi di spotting/ sanguinamento in un periodo di riferimento di 90 giorni) e il "sanguinamento prolungato" (spotting/ sanguinamento che dura più di 14 giorni nel periodo di riferimento di 90 giorni) [30].

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il software Statistical Package for Social Science SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Il livello di significatività per tutti i test è stato impostato a $p < 0,05$. I dati sono stati valutati per il tipo di distribuzione utilizzando il test di Shapiro-Wilks e le statistiche descrittive sono state riportate di conseguenza. Il Wilcoxon test è stato utilizzato per confrontare i punteggi dei diversi questionari e l'ANOVA test seguito dall'analisi post hoc di Scheffe è stato usato per confrontare il punteggio VAS e le dimensioni dell'endometrioma al tempo basale e al 6 e il 12 ° mese di follow-up.

Risultati

In base ai criteri di inclusione ed esclusione sono state arruolate dal campione di popolazione analizzata, 25 pazienti. Le pazienti hanno letto, compreso e firmato il consenso informato.

Sono state escluse dallo studio 2 donne, dopo richiesta di rimozione dell'impianto nel 6 ° mese a causa di profili mestruali non favorevoli. Pertanto, 16 pazienti hanno completato il periodo di studio (7 donne hanno abbandonato i follow up). L'età media e il BMI del gruppo di studio erano $31,06 \pm 6,32$ anni e $22,25 \pm 3,73$ kg / m², rispettivamente.

Come mostrato nella tabella 2, abbiamo riscontrato una significativa diminuzione dell'entità (secondo scala VAS) della dismenorrea e della dispareunia confrontando i valori basali con quelli a 6 e 12 mesi; tuttavia, mentre il punteggio della dismenorrea era significativamente più basso anche nel confronto tra 12 e 6 mesi, la dispareunia non appare migliorare a 12 mesi rispetto al controllo a 6.

Riguardo al punteggio della QoL, dopo 6 mesi, abbiamo trovato un significativo miglioramento solo nel dominio dell'attività sociale; al contrario, dopo 12 mesi, il miglioramento è stato significativo anche per il dolore fisico, la salute generale, la vitalità, il attività sociale, e salute mentale (Tabella 3).

Il punteggio totale del FSFI è risultato significativamente aumentato rispetto al basale sia a 6 che a 12 mesi. In particolare, abbiamo riscontrato un miglioramento significativo nei domini

del desiderio, della soddisfazione e del dolore, mentre la lubrificazione e l'orgasmo non sono cambiati in modo significativo. L'eccitazione appare migliorata solo dopo 12 mesi (Tabella 4).

Infine, dopo 6 e 12 mesi, i diametri medi degli endometriomi non sono si sono modificati in modo significativo rispetto a le scansioni TV-US di base [$26,19 \pm 2,64$ mm (al basale) vs. $26,07 \pm 0,88$ mm (T1-6 mesi) vs. $26,05 \pm 0,87$ mm (T2- 12 mesi)].

Non sono stati segnalati effetti avversi severi durante il periodo di studio. Eventi avversi minori sono sorti durante il primo 3 mesi di trattamento: 2 pazienti (12,5%) hanno riferito un aumento di peso e una paziente (6,2%) ha riferito insorgenza di vampate di calore, entrambi i sintomi sono migliorati alla sospensione del trattamento. Tuttavia, i profili mestruali considerati non favorevoli sono stati segnalati nel 18,8% ($n = 3/18$) delle pazienti inizialmente arruolate e, come precedentemente segnalato, due di queste hanno richiesto la rimozione dell'impianto e sono state quindi escluse dall'analisi statistica.

Discussione

L'endometriosi rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica in quanto, a causa della variabilità delle manifestazioni, il management deve essere modulato e adattato alle caratteristiche del paziente.

Secondo le più recenti linee guida [10, 26], l'approccio chirurgico dovrebbe essere raccomandato e limitato ad endometriomi di dimensioni superiori a 30 mm e/o a pazienti con sintomatologia dolorosa refrattaria al trattamento medico e/o a condizioni non suscettibili di miglioramento con approccio farmacologico (per esempio stenosi intestinali); al contrario, in caso di endometrioma inferiore a 30 mm, i trattamenti farmacologici devono essere considerati la terapia elettiva.

Da oltre 50 anni i progestinici sono utilizzati nel trattamento della sintomatologia dolorosa pelvica in pazienti affette da endometriosi, rivelandosi capaci di ridurre o eliminare il dolore in circa il 90% dei pazienti [31].

Il noretisterone acetato (NETA) si è rivelato efficace nel ridurre il CPP nelle donne affette da endometriosi con diagnosi laparoscopica [32]. Inoltre, in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, a doppio cieco, l'efficacia e la sicurezza della terapia con medrossiprogesterone acetato depot si sono rivelate paragonabili a quelle del leuprolide acetato, con una riduzione significativa dei sintomi associati all'endometriosi (dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico, e pelvica) dopo 6 mesi di trattamento [33, 34].

Più recentemente, il trattamento con dienogest (DNG) è stato validato nel controllo del dolore pelvico legato all'endometriosi in diversi studi randomizzati e controllati [28, 29]. Secondo recenti risultati [30], il NETA e il DNG hanno mostrato effetti simili sulla riduzione del dolore, sullo stato psicologico, sull'attività sessuale, e QoL correlata alla salute.

Negli ultimi anni, inoltre, l'uso del dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUD-LNG) si è dimostrato di capace di fornire una notevole riduzione della dismenorrea, dolore pelvico e dispareunia profonda in pazienti con endometriosi recto-vaginale, del tutto sovrapponibile all'effetto ottenuto dai analoghi dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) [38].

Ylänen et al. [39] sono stati i primi a proporre l'uso di un impianto sottocutaneo al progestinico (nestorone) per il trattamento del dolore nelle pazienti affette da endometriosi, dimostrando una significativa riduzione di VAS del 81% della popolazione trattata.

Il Nexplanon®, l'impianto ENG, è un efficace contraccettivo al solo progestinico [40]. L'inibizione dell'ovulazione costituisce il suo principale meccanismo contraccettivo [41] e viene rapidamente assicurata dopo inserimento, con una durata dell'effetto di almeno 3 anni [39]. Il progestinico ENG rilasciato dall'impianto potrebbe influenzare le lesioni sia direttamente, attraverso recettori del progesterone presenti nelle lesioni endometriosiche, sia indirettamente sopprimendo l'asse ipotalamo-ipofisi-ovarico e quindi riducendo lo stimolo estrogenico a tali lesioni [42]. In effetti, l'uso dell'impianto ENG crea un endometrio eutopico inattivo o con caratteristiche di fase proliferativa iniziale [41]. Inoltre, diversi autori hanno evidenziato uno

spessore dell'endometrio nei follow up ecografici non superiore ai 4-5 mm durante il trattamento [15, 43], quindi di tipo atrofico. Nonostante sia attestata la crescita di alcuni follicoli e la conseguente regolare sintesi di estrogeni sotto trattamento con impianto al ENG, i livelli di estrogeni sono simili a quelli presenti nella fase proliferativa iniziale e non mostrano l'aumento che di solito precede l'ovulazione [41].

In questo studio, abbiamo valutato gli effetti degli impianti ENG sulla qualità della vita, la funzione sessuale e il dolore pelvico nelle donne affetti da cisti ovariche endometrioidiche, fornendo dati affidabili e validando l'efficacia.

In totale accordo con gli studi precedenti [17, 18], confermiamo gli effetti favorevoli degli impianti ENG nel contrastare il dolore pelvico, migliorare la qualità della vita e la funzione sessuale in donne con endometriosi, diagnosticata ecograficamente, senza indicazione chirurgica.

L'effetto positivo del trattamento si è palesato con una riduzione significativa nel punteggio VAS di dismenorrea e dispareunia, e con un significativo miglioramento di diversi domini della QoL e del dolore e del desiderio, soddisfazione e punteggio totale di FSFI durante i 12 mesi di terapia. Come risultato aggiuntivo, non è stata rilevata alcuna variazione nel diametro medio dei presunti endometriomi durante il trattamento.

Non sono stati inoltre rilevati eventi avversi gravi durante lo studio. L'incidenza di profili mestruali non favorevoli è conforme nella nostra popolazione a quella osservata nei precedenti studi [30, 44].

È necessario prendere in considerazione le limitazioni del nostro studio per l'interpretazione dei dati: prima di tutto, le dimensioni del campione analizzato, seppure maggiori rispetto a quelle riportate in letteratura, appaiono ridotte; secondo, la nostra coorte consiste di pazienti con cisti ovariche simili a endometrioma senza indicazione chirurgica (<30 mm nel diametro maggiore) [10, 19]. Secondo le linee guida ESHRE [10], il trattamento ormonale è raccomandato per il dolore pelvico anche nel caso di sospetta endometriosi; in questo studio, non abbiamo conferma istologica della diagnosi di endometriosi, poiché le pazienti non avevano indicazione alla chirurgia; inoltre, dovremmo prendere in considerazione che il tipo di cisti ovarica potrebbe essere erroneamente diagnosticata, anche se l' TV-US ha sensibilità e specificità elevate per la diagnosi degli endometriomi [45]; infine, il progetto dello studio era basato su un singolo braccio (nessun controllo con placebo o altri farmaci), confrontando le stesse pazienti in diversi momenti di follow-up.

Pertanto, ritengo opportuno sottolineare che sarebbero opportuni studi randomizzati e controllati su larga popolazione per verificare i nostri risultati preliminari.

TABELLE

Tabella 2. Valori (VAS) per i sintomi dolorosi prima dell'inserimento dell'impianto (basale) e dopo 6 e 12 mesi. I dati sono espressi come media \pm deviazioni standard

	Basale	6 mesi	12 mesi
Dismenorrea	6.07 \pm 0.88	4.94 \pm 1.21**	4.50 \pm 1.03**, #
Dispareunia	1.61 \pm 2.02	1.03 \pm 1.48*	1.04 \pm 1.38*
Dischezia	0.63 \pm 1.46	0.58 \pm 1.38	0.58 \pm 1.38
Disuria	0.0	0.0	0.0

* p <0,05 rispetto al basale, ** p <0,01 rispetto al basale, #p <0,05 rispetto a 6 mesi

Tabella 3. Valori SF-36 prima dell'inserimento dell'impianto (basale) e dopo 6 e 12 mesi. I dati sono espressi in mediana (CI, 95%)

SF-36	Basale	6 mesi	12 mesi
PF	100.00 (80.85–97.27)	97.50 (83.06–96.32)	97.00 (84.50–96.50)
PRF	100.00(66.60–102.77)	100.00(75.33–102.79)	100.00(75.87–103.00)
BP	80.00(66.72–92.03)	100.00(71.35–98.02)	100.00*, # (75.56-98.19)
GH	58.50(46.47–74.53)	56.00(43.45–71.17)	57.50*, # (45.31–73.32)
VT	57.50 (47.71–66.67)	57.50 (49.02–67.86)	59.00*, # (50.51–69.24)
SF	93.50 (79.16–95.47)	93.50* (82.07–95.81)	94.50*, # (83.59–96.16)
ERF	100.00(67.05–103.70)	100.00(77.84-105.41)	100.00(78.04–105.31)
MH	65.00 (52.69–71.06)	67.00 (55.46–74.04)	68.00*, # (57.10–76.03)

*p < 0.05 vs. baseline, #p < 0.05 vs. 6 months

PF (physical functioning) attività fisica, PRF (physical role functioning) salute fisica, BP (bodily pain)dolore pelvico, GH (general health) salute generale, VT (vitality) vitalità, SF (social functioning) attività sociale, ERF (emotional role functioning) stato emotivo, MH (mental health) salute mentale

Tabella 4. Female Sexual Function domain (FSFI scores) prima dell'inserimento dell'impianto (basale) and dopo 6 and 12 mesi . I dati sono espressi in mediana (CI, 95%)

Dominii	Basale	6 mesi	12 mesi
Desiderio	3.90 (3.51–4.44)	4.50* (3.87–4.91)	4.60* (4.04–4.94)
Eccitazione	4.05 (3.58–4.48)	4.20 (3.65–4.60)	4.30*,# (3.81–4.82)
Lubrificazione	4.35 (3.87–4.72)	4.50 (3.89–4.81)	4.65 (3.91–4.80)
Orgasmo	3.60 (3.41–4.67)	4.20 (3.49–4.71)	4.40 (3.63–4.92)
Soddisfazione	3.80(3.44–4.41)	4.20* (3.63–4.67)	4.40* (3.78–4.77)
Dolore	4.00(3.57–4.48)	4.40* (3.82–4.87)	4.40* (3.92–4.73)
TOTALE	24.00 (21.58–26.89)	25.35* (22.57–28.36)	26.25* (23.39–28.68)

*p < 0.05 vs. basale, **p < 0.05 vs. 6 mesi

BIBLIOGRAFIA

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L (2014) Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 10:261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
2. Nisolle M, Donnez J (1997) Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 68:585–596. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00191-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00191-X)
3. Laganà AS, Vitale SG, Salmeri FM et al (2017) Unus pro omnibus, omnes pro uno: a novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses*. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.032>
4. Maniglio P, Ricciardi E, Laganà AS et al (2016) Epigenetic modifications of primordial reproductive tract: a common etiologic pathway for Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser Syndrome and endometriosis? *Med Hypotheses*. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.02.015>
5. Rakhila H, Al-Akoum M, Bergeron ME et al (2016) Promotion of angiogenesis and proliferation cytokines patterns in peritoneal fluid from women with endometriosis. *J Reprod Immunol* 116:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.01.005>
6. Vetvicka V, Laganà AS, Salmeri FM et al (2016) Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4195-6>

7. Laganà AS, Triolo O, Salmeri FM et al (2016) Natural Killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-4004-7>
8. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y (2015) Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 104:793–801. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.026>
9. Crosignani PG, Olive D, Bergqvist A, Luciano A (2006) Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 12:179–189. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi049>
10. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C et al (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29:400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
11. Olive DL, Pritts EA (2002) The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci* 955:360–372
12. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G et al (2003) Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 9:387–396. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg030>
13. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E et al (2011) 'Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 26:3–13. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq302>

14. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P (2016) Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 15:21–30. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1121991>
15. Mäkräinen L, Van Beek A, Tuomivaara L et al (1998) Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 69:714–721. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00015-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00015-6)
16. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M (2008) Tolerability and clinical safety of Implanon®. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* 13:29–36. <https://doi.org/10.1080/13625180801960012>
17. Yisa SB, Okenwa AA, Husemeyer RP (2005) Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon®). *J Fam Plan Reprod Heal Care* 31:67–70. <https://doi.org/10.1783/0000000052972799>
18. Walch K, Unfried G, Huber J et al (2009) Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception* 79:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.017>
19. Laban M1, Abd Alhamid M, Ibrahim EA, Elyan A, Ibrahim A. Endometrial histopathology, ovarian changes and bleeding patterns among users of long-acting progestin-only contraceptives in Egypt. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Dec;17(6):451-7. doi: 10.3109/13625187.2012.726663. Epub 2012 Oct 31.

20. Croxatto HB, Mäkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception*. 1998 Dec;58(6 Suppl):91S-97S.
21. Graesslin OI, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:4-12. doi: 10.1080/13625180801942754.
22. Beerthuizen R1, van Beek A, Massai R, Mäkäräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000 Jan;15(1):118-22.
23. Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M, Petta CA. A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod*. 2006 Feb;21(2):466-70. Epub 2005 Oct 27
24. Association of body mass index with removal of etonogestrel subdermal implant. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Fleming-Harvey J, Drozdowicz LB, Weaver AL. *Contraception*. 2013 Mar;87(3):370-4. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.001. Epub 2012 Sep 7.
25. Mornar S1, Chan LN, Mistretta S, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):110.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.002. Epub 2012 May 8. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women.

26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (2006) Endometriosis, investigation and management. RCOG Green- top Guideline No. 24
27. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 61:344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
28. Ware JE Jr, Kosinski M, Gandek B et al (1998) The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 51:1159–1165
29. Nappi RE, Albani F, Vaccaro P et al (2008) Use of the Italian translation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in routine gynecological practice. *Gynecol Endocrinol* 24:214–219. <https://doi.org/10.1080/09513590801925596>
30. Di Carlo C, Guida M, De Rosa N et al (2015) Bleeding profile in users of an etonogestrel sub-dermal implant: effects of anthropometric variables. An observational uncontrolled preliminary study in Italian population. *Gynecol Endocrinol* 31:491–494. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1018163>
31. Gezer A, Oral E (2015) Progestin therapy in endometriosis. *Women's Heal* 11:643–652. <https://doi.org/10.2217/whe.15.42>
32. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O et al (2005) Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose

- norethindron acetate. *Fertil Steril* 84:1375–1387. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.083>
33. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A et al (2006) Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 85:314–325. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1315>
34. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A (2006) Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 21:248–256. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei290>
35. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C (2010) Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:193–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.04.002>
36. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al (2009) Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 91:675–681. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.080>
37. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P et al (2016) Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 105:734–743e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016>

38. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S (2011) Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 95:492–496. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.042>
39. Ylänen K, Laatikainen T, Lähteenmäki P, Moo-Young AJ (2003) Subdermal progestin implant (Nestorone®) in the treatment of endometriosis: clinical response to various doses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:167–172. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2003.00054.x>
40. Wenzl R, Van Beek A, Schnabel P, Huber J (1998) Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant, Implanon®. *Contraception* 58:283–288. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00110-3](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00110-3)
41. Meckstroth KR, Darney PD (2001) Implant contraception. *Semin Reprod Med* 19:339–354. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18642>
42. Varma R, Mascarenhas L (2001) Endometrial effects of etonogestrel (Implanon) contraceptive implant. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:335–341. <https://doi.org/10.1097/00001703-200106000-00015>
43. Van Den Bosch T, Donders GGG, Riphagen I et al (2002) Ultrasonographic features of the endometrium and the ovaries in women on etonogestrel implant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:377–380. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00816.x>

44. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS (2008) The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* 13:13–28. <https://doi.org/10.1080/13625180801959931>
45. Bazot M, Daraï E, Biau DJ et al (2011) Learning curve of transvaginal ultrasound for the diagnosis of endometriomas assessed by the cumulative summation test (LC-CUSUM). *Fertil Steril* 95:301–303. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.033>