

*Italian Journal*  
*of*  
**Gynæcology  
& Obstetrics**

*The Official Journal of the  
Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia  
(SIGO)*



*Quarterly*

**Linee Guida italiane su l'efficacia e l'uso appropriato della  
contraccezione intrauterina.**

Emilio Arisi, Vincenzina Bruni, Attilio Di Spiezio Sardo, Valeria Dubini,  
Giampietro Gubbini, Fabio Parazzini

*Reprints*

*Partner-Graf*

*Editor in Chief*

---

Paolo Scollo, Catania

*Editors*

---

Herbert Valensise, Roma  
Enrico Vizza, Roma

*Editorial Staff*

---

Roberto Zerbinati  
Serena Zerbinati

*Management, Administrative office*

**Partner-Graf Srl** - Via F. Ferrucci, 73 - 59100 Prato

Tel 0574 527949 - Fax 0574 636250

E-mail: [info@partnergraf.it](mailto:info@partnergraf.it)

The Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics is a digital magazine.

You can download it freely from

[www.italianjournalofgynaecologyandobstetrics.com](http://www.italianjournalofgynaecologyandobstetrics.com) or

[www.italianjog.com](http://www.italianjog.com)

Reprints in lingua italiana

Dicembre 2014

## Linee Guida italiane su l'efficacia e l'uso appropriato della contraccezione intrauterina.

Emilio Arisi<sup>1</sup>, Vincenzina Bruni<sup>2</sup>, Attilio Di Spiezio Sardo<sup>3</sup>, Valeria Dubini<sup>4</sup>, Giampietro Gubbini<sup>5</sup>, Fabio Parazzini<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Coordinatore, Presidente SMIC (Società Medica Italiana per la Contraccezione)

<sup>2</sup>Presidente Onorario SIC (Società Italiana della Contraccezione)

<sup>3</sup>Dipartimento Di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università "FEDERICO II", Napoli

<sup>4</sup>Direttore Unità Funzionale Complessa attività territoriali ASL 10-Firenze

<sup>5</sup>Responsabile Unità Operativa di Ginecologia "Casa di Cura Villa Laura", Bologna

<sup>6</sup>Fondazione Confalonieri Ragonese

**Le presenti Linee Guida sono state elaborate dalla Fondazione Confalonieri Ragonese ed approvate da SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), AOGOI (Associazione dei Ginecologi Italiani: Ospedalieri, del Territorio e Liberi Professionisti) ed AGUI (Associazione Ginecologi Universitari Italiani).**

### ABSTRACT

Several women and doctors are doubtful regarding the use of intrauterine systems (IUS) releasing levonorgestrel and intrauterine devices, due to the limited information about its specific indications and contraindications. The goal of these "guidelines" is to provide informations based on up-to-date scientific evidences regarding intrauterine contraception. Main recommendations are the following: •the intrauterine contraception may be considered as first choice in most women including nulliparous women and adolescents; •the risk of pelvic inflammatory disease associated with the use of intrauterine contraception is low (about 1.6 per 1000 women / year) and the pathogenesis of the infection appears to be linked to the insertion procedure; •a selective testing for infectious diseases based on individual risk factors is preferable to a test involving all women; •women at higher risk should be tested before insertion or at the time of insertion; •routine use of antibiotics before insertion is not recommended: women at high risk of asymptomatic sexually transmitted infections should be tested and, if positive, treated; •a post insertion ultrasound evaluation is not required.

Key-words: intrauterine contraception, guidelines, levonorgestrel

### INTRODUZIONE

Il contraccettivo intrauterino (IUC) è un metodo costituito da una struttura di materiale plastico atto a veicolare vari metalli, più spesso rame (IUD-Cu), ma anche argento od oro, oppure in grado di rilasciare gradualmente ormoni, generalmente levonorgestrel (IUS-LNG), direttamente all'interno della cavità uterina.

Questo metodo contraccettivo, che negli ultimi anni sta acquistando interesse crescente, sia da

### SOMMARIO

Molte donne e medici sono dubbiosi rispetto all'uso dei sistemi intrauterini che rilasciano levonorgestrel ed i dispositivi intrauterini, a causa delle limitate informazioni sulle sue indicazioni e controindicazioni specifiche. L'obiettivo di queste "linee guida" è quello di fornire informazioni sulla base di evidenze scientifiche up-to-date per quanto riguarda la contraccezione intrauterina. Le raccomandazioni principali sono le seguenti: •la contraccezione intrauterina può essere considerata come prima scelta nella maggior parte delle donne, tra cui le adolescenti e le nullipare; •il rischio di malattia infiammatoria pelvica associato all'uso di contraccezione intrauterina è basso (circa 1,6 per 1000 donne/anno) e la patogenesi dell'infezione sembra essere legata alla procedura di inserzione; •un test nelle donne a rischio per le malattie infettive sulla base di singoli fattori di rischio è preferibile a un test che coinvolga tutte le donne; •le donne ad alto rischio dovrebbero essere testate prima dell'inserimento o al momento dell'inserimento; •non è raccomandato l'uso di routine degli antibiotici prima dell'inserimento; •le donne ad alto rischio di infezioni sessualmente trasmesse asintomatiche devono essere testate e, se positive, trattate; •una valutazione ultrasonografica dopo l'inserimento non è raccomandata.

Parole chiave: contraccezione intrauterina, linee guida, levonorgestrel

parte delle donne che dei medici, ha un'origine molto lontana nel tempo.

Se, infatti, è stato nei primi decenni del 1900 che forme grossolane di IUC hanno cominciato ad essere impiegate nella donna, nel corso degli anni esso è stato modificato continuamente dal punto di vista morfo-strutturale, allo scopo di renderlo sempre più ergonomico, piccolo ed efficace.

È stato poi negli ultimi anni '50 del secolo scorso che, con l'invenzione delle materie plastiche, il suo utilizzo ha subito una crescita.

Negli anni '70 alle materie plastiche fu poi aggiunto il rame avvolto come filamento alla struttura verticale prevalentemente in forme a T.

Correspondence to: emilio.arisi@gmail.com

Copyright 2014, Partner-Graf srl, Prato

Tale aggiunta ne ha aumentato moltissimo la sicurezza contraccettiva, fino ad avvicinarla al 100%.

La struttura a T, variamente modificata negli anni, è tuttora la forma maggiormente utilizzata nel mondo, e supporta anche le evoluzioni avvenute negli anni '90 quando alla struttura di base sono stati aggiunti dei polimeri in grado di dismettere quotidianamente minime quantità di levonorgestrel, con il risultato di aumentarne ulteriormente il livello di sicurezza e di tollerabilità, ma introducendo anche delle possibilità terapeutiche.

Oggi lo IUC è il metodo contraccettivo reversibile più usato al mondo, per l'elevata sicurezza ed efficacia, i costi ridotti, l'elevata compliance e la lunga durata, e le sue indicazioni si sono estese ad alcune classi di donne per le quali il suo impiego era fino a pochi anni orsono del tutto precluso (es: adolescenti, pazienti con HIV, etc).

Pur tuttavia, a tutt'oggi, molte donne, ma anche molti medici, sono talvolta dubbiosi nel ricorrere a questa scelta contraccettiva, essendo poco informati circa le sue specifiche indicazioni e controindicazioni.

L'obiettivo di queste "linee guida" è quello di fornire, sia al clinico che alla donna, informazioni basate sulle evidenze scientifiche oggi disponibili per quanto concerne le indicazioni ed il meccanismo d'azione, nonché gli aspetti procedurali e logistici, allo scopo di rendere questa scelta contraccettiva il più possibile consapevole ed appropriata.

Per l'obiettivo delle presenti Linee Guida la sigla IUC include sia lo IUS che lo IUD.

Le raccomandazioni sono state classificate in accordo ai criteri presentati in Tabella 1.

## USO DELLO IUC NEL MONDO, IN EUROPA ED IN ITALIA

La più esaustiva fonte di informazioni relative all'uso dei metodi contraccettivi nel mondo deriva dalla indagine del Department of Economic and Social Affairs delle Nazioni Unite pubblicata nel 2012<sup>[1]</sup>. Da questi dati risulta come vi siano marcate differenze, sia nella percentuale di donne che dichiarano l'utilizzo di un metodo contraccettivo che nella frequenza d'uso dei differenti metodi, anche all'interno di aree complessivamente omogenee dal punto di vista geografico.

Le differenze sono ancora più marcate se si considerano i soli contraccettivi intrauterini, che costituiscono in realtà il metodo contraccettivo reversibile più utilizzato al mondo<sup>[1]</sup>. Infatti, la percentuale d'uso tra le donne che utilizzano un metodo intrauterino è del 40% ed oltre in alcune aree dell'Asia, dove risiede l'80% delle utilizzatrici al mondo, con punte massime in Cina, in Vietnam, in Corea e nelle repubbliche dell'ex-Unione Sovietica (Uzbekistan, Tajikistan, Turkmenistan, Kazakistan). Tali percentuali sono inferiori in Europa e Nord America, e lo sono ancora meno in alcune aree dell'Africa e dell'Oceania, mentre in certi Paesi del Nord Africa vi è un utilizzo molto elevato (Egitto 36,1 %, Tunisia 27,8 %)<sup>[1]</sup>.

In Europa lo IUC è discretamente utilizzato, con percentuali che sfiorano il 30% delle donne in età fertile in Lettonia, Finlandia, Norvegia, Moldavia, Francia, Russia. Con valori oscillanti attorno al 10% si collocano il Belgio, la Bulgaria, la Danimarca, l'Olanda, il Montenegro. Al di sotto del 10% si colloca l'utilizzo in Austria, Portogallo, Spagna, Svizzera, ma anche in Italia. La nazione europea dove lo IUC è meno utilizzato è l'Albania<sup>[1,2]</sup>.

Le differenze geografiche nell'utilizzo sottolineano come aspetti socio-culturali,

**Tabella I.**

*Grado delle raccomandazioni utilizzate dalle linee guida*

Grado di raccomandazione	Basato su:
A	Meta-analisi o multipli studi randomizzati (di alta qualità)
B	Meta-analisi o multipli studi randomizzati (di media qualità), singoli studi randomizzati, ampi studi randomizzati o studi caso-controllo/di coorte (di alta qualità)
C	Singoli studi randomizzati, ampi studi randomizzati o studi caso-controllo/di coorte (di media qualità)
D	Studi non analitici o case reports/serie di casi (di alta e media qualità)
GPP*	Basato sull'opinione degli esperti

(\* GPP: Good Practice Point)

accanto ad abitudini prescrittive, giocano un ruolo principale nella decisione di utilizzare uno specifico metodo contraccettivo<sup>[3]</sup>. Similmente, timori rispetto alla sicurezza d'uso o considerazioni sul meccanismo di azione sono altri aspetti che limitano da parte di alcuni medici e di alcune donne l'uso dei metodi contraccettivi intrauterini<sup>[4]</sup>.

L'utilizzo di contraccettivi long acting, in particolare degli IUC, è tuttavia in aumento anche in aree come gli Stati Uniti tradizionalmente caratterizzati da basse percentuali di uso. Ad esempio in un'analisi dei dati relativi al periodo 2007-2009 della National Survey of Family Growth condotta negli USA, la frequenza di uso degli IUC è andata continuamente aumentando nel periodo considerato trascinato soprattutto dall'utilizzo degli IUS<sup>[5]</sup>.

## USO DELLO IUC NELLE DIFFERENTI FASCE DI ETÀ

Non vi sono dati epidemiologici dettagliati per le varie nazioni sull'uso dei differenti metodi contraccettivi nelle varie fasce di età, tantomeno per l'Italia.

L'età non è un fattore discriminante, e la letteratura sottolinea sempre più frequentemente il possibile utilizzo in giovani adolescenti e nullipare<sup>[6-9]</sup>.

## L'EFFICACIA DELLO IUC

La Tabella II<sup>[10]</sup> presenta una stima dell'efficacia contraccettiva dei principali metodi reversibili declinata sulla base di un uso perfetto, sostanzialmente ideale, o di quello tipico, ossia nella normale pratica quotidiana.

**Tabella II.**  
Efficacia dei metodi contraccettivi

Metodo	% di gravidanze non desiderata entro il primo anno di utilizzo		% di donne che continuano l'utilizzo ad 1 anno <sup>c</sup>
	Utilizzo tipico <sup>a</sup>	Utilizzo perfetto <sup>b</sup>	
Nessun metodo	85	58	-
Spermicidi (schiume, creme, gel, membrane)	28	18	42
Metodi naturali	24	-	47
Condom femminili	21	5	41
Condom maschili	18	2	43
Diaframmi	12	6	57
Contraccettivi orali combinati o minipillole (progesterone)	9	0,3	67
Cerotto Contraccettivo	9	0,3	67
Anello contraccettivo	9	0,2	56
Iniezione di DMPA	6	0,2	56
IUC			
IUD-Cu	0,8	0,6	78
IUS-LNG	0,2	0,2	80
Impianto sottocutaneo	0,05	0,05	84
Sterilizzazione femminile	0,5	0,5	100
Sterilizzazione maschile	0,15	0,10	100

- dati non disponibili

*a* Percentuale di gravidanza non desiderata durante il primo anno di utilizzo (se non sospendono per qualsiasi altro motivo), tra le coppie che avviano l'utilizzo di un metodo. Le stime di probabilità di una gravidanza durante il primo anno di utilizzo tipico di spermicidi, astinenza periodica, diaframma, preservativo maschile, pillola sono tratte dal National Survey of Family Growth 1995 e 2000, corrette per sottostima di aborto; consultare il testo per la deviazione delle stime riguardanti gli altri metodi.

*b* Percentuale di gravidanza non desiderata durante il primo anno di utilizzo (se non sospendono per qualsiasi altro motivo), tra le coppie che avviano l'utilizzo di un metodo perfettamente (utilizzo sia costante che corretto).

*c* Percentuale che continua ad utilizzare un metodo contraccettivo per un anno, tra quelle coppie che desiderano evitare una gravidanza.

In particolare viene riportata la percentuale di donne che hanno sperimentato una gravidanza durante il primo anno di utilizzo del metodo contraccettivo.

Il metodo che appare più efficace è il LNG-IUS, per il quale si osserva in particolare una sovrapposizione tra l'efficacia ottenuta con uso "perfetto" e quella con uso "tipico". La maggiore efficacia dei metodi long acting in uso nella pratica clinica è da attribuire al minor ruolo della compliance da parte della donna. Mentre pillola, anello e cerotto richiedono che la donna non dimentichi l'assunzione quotidiana, settimanale o mensile, la contraccezione intrauterina non richiede alcuna aderenza al trattamento da parte della donna una volta avvenuto l'inserimento in utero<sup>[11]</sup>.

## MECCANISMO DI AZIONE DEI DISPOSITIVI INTRAUTERINI AL RAME E DEI SISTEMI INTRAUTERINI A RILASCIO DI LEVONORGESTREL

### IUD-Cu

Gli IUD-Cu inducono una marcata reazione da corpo estraneo associata ad una azione citotossica degli ioni rame sugli spermatozoi a livello del muco cervicale, del fluido tubarico e uterino<sup>[12]</sup>. Il dato è confermato da studi in vivo ed in vitro su cellule endometriali umane<sup>[13, 14]</sup>. Un altro dato interessante ricavato da biopsie endometriali di donne Cu users è la riduzione significativa della concentrazione dei recettori per gli estrogeni (ma non dei recettori per il progesterone) con conseguente riduzione dell'attività mitotica. La presenza in utero di uno IUD-Cu determina inoltre modificazioni della microvascolarizzazione sub endometriale, con overproduzione di prostaglandine<sup>[15, 16]</sup> e riduzione della produzione locale di ossido nitrico<sup>[16]</sup>. Tutto questo rende ragione del possibile incremento di sanguinamento e dismenorrea soprattutto nei primi mesi d'utilizzo.

**Conclusioni:** marcata reazione locale da corpo estraneo ed azione citotossica degli ioni rame sui gameti maschili.

### IUS-LNG

Il meccanismo di azione degli IUS-LNG è più complesso e multifattoriale rispetto a quello degli IUD-Cu. I dati che seguono sono relativi

all'impiego del sistema a rilascio di 20 µg/ die di LNG.

Evidenti le modificazioni a livello del muco cervicale con score sfavorevole alla penetrazione degli spermatozoi e ferning test praticamente negativo<sup>[17,18]</sup>. La down regulation dei recettori per estrogeni e progesterone comporta un evidente effetto anti proliferativo con insensibilità ai livelli circolanti di estradiolo. Come conseguenza lo spessore dell'endometrio risulta uniformemente ridotto (quadro di ipotrofia - atrofia) con riduzione del numero e dimensione delle ghiandole endometriali, decidualizzazione dello stroma, e aumento dell'apoptosi cellulare<sup>[19]</sup>. A livello endometriale è presente anche una reazione da corpo estraneo con modificazioni di citochine ed integrine.

Studi in vitro su spermatozoi capacitati esposti a concentrazioni di LNG simili a quelle rilasciate dallo IUS hanno mostrato una riduzione del numero di spermatozoi che interagiscono con la zona pellucida<sup>[20]</sup>. Inoltre la secrezione della glicodelina A endometriale una glicoproteina che ha una attività contraccettiva locale inibendo la relazione spermatozoo-uovo e che è normalmente assente nel periodo fertile e non è espressa fino al quinto giorno dopo l'ovulazione, in presenza di uno IUS si estende anche al periodo fertile (la sua produzione è progesterone dipendente). Dal momento che l'esposizione alla glicodelina A rende gli spermatozoi incapaci di legarsi alla zona pellucida, ciò potrebbe ridurre ulteriormente le possibilità di fertilizzazione laddove uno spermatozoo riuscisse a raggiungere l'ovocita<sup>[21]</sup>. Inoltre è evidente una soppressione dell'IGF-I mRNA<sup>[20]</sup> e delle sue proteine veicolanti. La riduzione dei mastociti in endometrio eutopico ed ectopico<sup>[21]</sup> e dei nerve growth factors (NGF, NGFR p75, TrkA) in endometrio e miometrio rende ragione degli effetti positivi sull'endpoint dolore nel trattamento dell'endometriosi ed adenomiosi.

I sanguinamenti anomali che si potrebbero verificare nei primi mesi d'utilizzo di questo sistema sembrano legati a modificazioni di alcuni fattori locali, che hanno la loro maggiore espressione durante la mestruazione<sup>[22]</sup> e sono prevalenti nei primi mesi d'uso. Le metalloproteinasi contribuiscono a rimodellare la matrice extracellulare (ECM). Matrix metalloproteinasi (MMP)-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 e MMP-12 sono prevalenti nelle donne che usano LNG-IUS a breve termine, suggerendo il loro importante contributo al rimodellamento della ECM ed al sanguinamento

transitorio. La diminuzione nella percentuale di donne che esprimono MMP-2 e -3 potrebbe contribuire alla diminuzione del sanguinamento sul lungo termine.

Si osservano inoltre modificazioni della struttura vascolare endometriale [23].

Recentemente è stato introdotto un nuovo sistema a minor rilascio di LNG (6µg/die) che determina modificazioni del muco cervicale sovrapponibili a quelle del sistema a rilascio di 20 µg/die, mentre l'endometrio appare di tipo secretivo in tutti i campioni esaminati [24], ed i livelli ematici di estradiolo sono costanti e di poco superiori a 100 ng/L.

**Conclusioni per IUS-LNG a rilascio di 20 µg/die:** reazione locale da corpo estraneo in associazione a importanti modificazioni endocrine del muco cervicale con score sfavorevole alla penetrazione degli spermatozoi, habitat endometriale non adeguato all'annidamento per l'effetto antiproliferativo esercitato dalle concentrazioni locali di LNG.

**Conclusioni per IUS-LNG a rilascio di 6 µg/die:** reazione locale da corpo estraneo in associazione a importanti modificazioni endocrine del muco cervicale, sovrapponibili nei primi dati a disposizione a quelle riportate per il sistema a liberazione di 20µg; endometrio di tipo secretivo .

## DONNE ELEGGIBILI PER LO IUC

Il documento pubblicato dalla WHO, "Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use"[25], fornisce delle raccomandazioni basate sull'evidenza per la scelta del metodo contraccettivo più appropriato senza imporre delle inutili restrizioni di utilizzo (Tabella III).

Tale documento non ha lo scopo di produrre delle rigide linee guida, ma di fornire al medico delle raccomandazioni aggiornate sui criteri di eleggibilità dei diversi contraccettivi. Conseguentemente anche la donna utente potrà ricevere un'informazione adeguata al fine di

svolgere una scelta consapevole e volontaria sul metodo di pianificazione familiare più adatto alla sua condizione, anche in considerazione di criteri non strettamente clinici.

In particolare sono eleggibili:

- tutte le donne, indipendentemente dalla parità e dall'età (< 20 anni: Categoria 2; ≥ 20 anni: Categoria 1), che richiedono un contraccettivo reversibile, di lunga durata e sicuro

- tutte le donne che richiedono un contraccettivo che non preveda l'assunzione quotidiana, settimanale o mensile, con i relativi rischi legati ad una mancanza di aderenza

- tutte le donne che preferiscono non assumere farmaci per via orale

- tutte le donne che presentano controindicazioni all'utilizzo di estrogeni

- tutte le donne che chiedono una contraccezione sicura nell'immediato post IVG[26, 27]

- tutte le donne che chiedono una contraccezione in allattamento[26, 28]

- tutte le donne nel post partum ≥ 4 settimane

- tutte le donne fumatrici, obese, ipertese, o con molteplici fattori di rischio (cat. 1 per IUD-Cu e cat. 2 per IUS-LNG)

- donne con familiarità di 1° grado per trombosi venosa profonda o embolia polmonare

- donne con trombosi venosa superficiale

- donne con cefalea

- donne con emicrania con aura (cat. 1 per IUD-Cu , cat. 2 per chi inizia IUS-LNG, cat. 3 per chi continua con IUS-LNG)

## CONTROINDICAZIONI ALL'USO DI IUC

Le controindicazioni all'uso dello IUC sono relativamente poche, e riguardano in prevalenza condizioni infettive attuali o situazioni non diagnosticate.

**Tabella III.**

*Categorie di rischio per l'uso dei metodi contraccettivi*

Categoria 1	Può essere usato sempre
Categoria 2	Generalmente può essere usato / i vantaggi superano gli svantaggi
Categoria 3	Non è raccomandato, eccetto in caso in cui non siano disponibili altri metodi più adeguati / i rischi superano i vantaggi
Categoria 4	Non deve essere usato / rischi inaccettabili

(Da: Medical Eligibility Criteria, WHO, 2009)

Sono controindicazioni assolute<sup>[25,29, 30-33]</sup>:

- Gravidanza
- PID attuale o avvenuta da meno di 3 mesi
- MST in corso
- Sepsi postaborto o puerperale
- Cervicite purulenta
- Sanguinamenti anomali non diagnosticati
- Patologia maligna dell'utero in corso
- Tubercolosi pelvica
- Miomi che distorcono la cavità
- Dismorfismi uterini

### **SPECIFICHE CONTROINDICAZIONI ALL'USO DI IUD-CU**

Per lo IUD con rilascio di ioni rame possono esserci alcune controindicazioni specifiche. In particolare lo IUD-Cu può aumentare il flusso mestruale, favorire spotting e aumentare il dolore mestruale, aspetti che devono essere presi in considerazione e discussi nel momento del counselling soprattutto nei casi di donne sotto terapia anti-coagulante o con grave trombocitopenia. Inoltre in caso di sindrome di Wilson non è raccomandato l'uso di IUD-Cu.

### **SPECIFICHE CONTROINDICAZIONI ALL'USO DI IUS-LNG**

Sono controindicazioni:

- LES con anticorpi antifosfolipidi
- Trombosi venosa profonda o embolia polmonare in atto
- Tumore maligno al seno e al fegato

### **PARTICOLARI CLASSI DI DONNE IN CUI VA PRIVILEGIATO L'USO DI UNA CONTRACCEZIONE INTRAUTERINA SENZA ORMONI**

Le condizioni cliniche principali in cui l'uso di uno IUD-Cu dovrebbe essere privilegiato rispetto ad uno IUS-LNG sono :

- Tutti i casi in cui c'è una controindicazione assoluta all'uso di ormoni
- Trombosi venosa o embolia polmonare in corso<sup>[34]</sup>
- Tumore mammario in trattamento<sup>[34, 35]</sup>
- Epatite in atto<sup>[34]</sup>
- Tumore epatico<sup>[34]</sup>
- LES con positività agli anticorpi antifosfolipidi (1; 2 se nuovo inserimento mentre la donna è in

trattamento immunosoppressivo; 3 se presente grave trombocitopenia).

- Allattamento nell'immediato post partum (<48ore)<sup>[34]</sup>.
- Contraccezione di emergenza (fino a 5 gg)<sup>[34, 36]</sup>.

### **PARTICOLARI CLASSI DI DONNE IN CUI VA PRIVILEGIATA LA CONTRACCEZIONE INTRAUTERINA CON LNG**

La presenza di levonorgestrel, seppure in bassi dosaggi, consente di utilizzare alcuni vantaggi terapeutici garantiti dal rilascio del progestinico, ed è possibile pertanto avvantaggiarsi in alcune condizioni cliniche specifiche, soprattutto con LNG-IUS 20 µg/die in riferimento a:

- Flussi mestruali abbondanti<sup>[25, 34, 37, 38]</sup>
- Sindrome premestruale<sup>[39]</sup>
- Endometriosi (anche del setto retto vaginale)<sup>[40]</sup>
- Adenomiosi<sup>[41, 42]</sup>
- Iperplasia endometriale (alto grado di regressione nelle forme non atipiche; anche in iperplasia con atipie sotto stretto monitoraggio)<sup>[41-45]</sup>
- Presenza di miomi (non endocavitari)<sup>[46]</sup>

### **UTILIZZO DELLO IUC NELLE DONNE HIV POSITIVE**

E' possibile offrire l'uso di IUD-Cu e IUS-LNG in donne HIV positive, mentre esiste una controindicazione all'inserimento, ma non alla continuazione d'uso, per donne affette da AIDS<sup>[31, 47, 48]</sup>.

#### **Raccomandazioni**

- Nelle donne a rischio di HIV l'uso dello IUD-Cu non aumenta il rischio di acquisire la HIV (B).
- Nelle donne che utilizzano lo IUC vi sono limitate evidenze che mostrano come non esista un aumentato rischio di complicazioni in generale o di complicazioni infettive, se si confrontano donne HIV infette con donne non infette. Inoltre l'utilizzo dello IUC in donne HIV infette non è stato associato con un aumento del rischio di trasmissione ai partner sessuali (B).
- Le utilizzatrici di IUC che abbiano AIDS devono essere attentamente controllate per il rischio di infezioni pelviche (B).

## UTILIZZO DELLO IUC NELLE NULLIPARE E NELLE ADOLESCENTI

L'utilizzo dello IUC nella donna nullipara, in particolare se adolescente, è sempre stato ostacolato da una serie di problematiche e falsi miti, che però andrebbero rivisti alla luce dei dati più recenti emersi dalla letteratura internazionale<sup>[9, 49]</sup>.

Due documenti dell'ACOG del 2007 e del 2012 mettono in evidenza l'utilità dello IUC anche nella adolescente, e sottolineano come le adolescenti dovrebbero essere incoraggiate all'utilizzo dei LARC, per evitare le gravidanze non desiderate, il ripetersi delle gravidanze e gli aborti<sup>[7, 50]</sup>.

Peraltro già un lavoro della WHO pubblicato nel 1992<sup>[51]</sup> aveva dimostrato come la nulliparità non fosse associata con eventuali infezioni pelviche, ma come invece queste fossero piuttosto correlate alla esposizione a malattie sessualmente trasmesse ed a rapporti sessuali con partner multipli. Tali dati sono poi stati successivamente confermati da lavori più recenti<sup>[9, 17, 49]</sup>.

Se è vero che nelle nullipare ci potrebbe essere un più alto livello di espulsioni e rimozioni rispetto alle pluripare (la cavità uterina presenta spesso dimensioni più piccole), è altrettanto vero che dimensione e forma dello IUC giocano un ruolo importante nel determinare il risultato finale<sup>[52, 53]</sup>. Oggi sono infatti disponibili IUC di ridotte dimensioni, sia nell'ambito di quelli capaci di rilasciare LNG che di quelli contenenti rame.

L'inserimento di uno IUC in una donna nullipara può presentare alcune piccole difficoltà aggiuntive rispetto alla donna che ha già partorito, ma alcuni accorgimenti psicologici e tecnici possono essere utili al fine di ridurre il discomfort durante l'inserimento.

Gli indubbi vantaggi di una efficacia molto elevata, un uso di lungo periodo, un sostanziale basso costo, rendono gli IUC strumenti adatti come prima scelta per la donna nullipara<sup>[9, 54, 55]</sup>.

### Raccomandazione

- *La contraccezione intrauterina può rappresentare una prima scelta anche per le donne nullipare ed adolescenti (A).*

## RISCHIO DI SVILUPPARE UNA MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA DOPO L'INSERIMENTO DI UNO IUC

In passato, l'uso della contraccezione intrauterina era associato ad un elevato rischio di PID e di aborto settico<sup>[56, 57]</sup>. In realtà questi fenomeni erano soprattutto associati ad un

particolare dispositivo intrauterino, il Dalkon Shield, ritirato dal mercato per il suo filo di reperi, che era composto da multifilamenti in grado di permettere la risalita dei batteri dalla vagina all'utero con conseguenze talvolta gravi<sup>[58]</sup>. Gli attuali IUC hanno un filo di reperi costituito da un monofilamento di nylon che non comporta un ulteriore aumento del rischio di infezione pelvica<sup>[49]</sup>. Infatti la letteratura scientifica degli ultimi 20 anni, ha dimostrato come il rischio di PID dopo applicazione di uno IUC sia in realtà molto basso.

Un recente studio retrospettivo condotto in California, su 57.728 applicazioni di IUC, ha mostrato un rischio di PID dello 0,54 % entro i primi 90 giorni<sup>[59]</sup>. Questo dato è in accordo con i precedenti studi in letteratura che hanno mostrato un basso rischio di PID dopo applicazione di IUC. Una review degli studi condotti (12 randomizzati e uno non randomizzato) tra il 1970 ed il 1980, su 22.908 applicazioni di IUC, ha mostrato un tasso di infezione di 1,6 per 1000 donne/anno<sup>[51]</sup>. Analizzando i dati rispetto al tempo trascorso dall'applicazione, è risultato un tasso di infezione di 9,7 per 1000 donne/anno nei primi 20 giorni, che successivamente si riduce drasticamente a 1,4 per 1000 donne/anno, lasciando ipotizzare che la patogenesi dell'infezione possa essere legata alla procedura di applicazione piuttosto che allo IUC di per sé.

Questo studio ed altri<sup>[60-62]</sup> hanno inoltre messo in evidenza come il rischio di PID vari con la provenienza geografica e l'età, risultando maggiore nelle pazienti più giovani e nelle donne di provenienza africana. Uno studio randomizzato controllato, che ha confrontato il rischio di infezione tra IUD e IUS, ha mostrato come un maggior rischio sia presente nelle donne più giovani nel braccio IUD-Cu<sup>[63]</sup>.

Molti studi indicano che il numero di infezioni pelviche tra le utilizzatrici di IUS-LNG è inferiore a quello dello IUD-Cu [17, 63-65]. L'effetto intenso e localizzato del LNG a livello del muco cervicale e sull'endometrio e la riduzione del flusso mestruale potrebbero contribuire alla riduzione del rischio di PID rilevato nelle donne giovani e sessualmente attive<sup>[17, 65]</sup>.

L'analisi degli altri possibili fattori coinvolti nel rischio di PID dopo applicazione di IUD-Cu ha mostrato come le donne a basso rischio di malattie sessualmente trasmesse (MST) (es. sposate o con partner fisso) hanno un rischio molto basso di PID dopo applicazione di IUD-Cu, rischio statisticamente non significativo e paragonabile a quello delle donne che non

utilizzano contraccezione<sup>[59, 66, 67]</sup>.

In corso di PID si raccomanda di trattare la patologia senza rimuovere lo IUC.

#### **Raccomandazioni**

- Il rischio di malattia infiammatoria pelvica (PID) associato all'utilizzo di IUC è molto basso (circa 1.6 per 1000 donne/anno) e la patogenesi dell'infezione sembra essere legata alla procedura di applicazione piuttosto che allo IUC di per sé, riscontrandosi infatti un rischio aumentato solo nei primi 20 giorni dopo l'inserimento (A).
- L'utilizzo di uno IUS-LNG sembra associarsi ad un minore rischio di PID rispetto allo IUD-Cu (A).

### **VALUTAZIONE INFETTIVOLOGICA PER LE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE PRIMA DELL'INSERIMENTO DI UN CONTRACCETTIVO INTRAUTERINO**

Nel 2006 una revisione sistematica della letteratura ha valutato il rischio di sviluppare una PID dopo applicazione di IUC nelle donne con MST asintomatica. Il tasso di PID è risultato basso, variando dallo 0% al 5% nelle donne con MST al momento dell'applicazione, e dallo 0% al 2% nelle donne senza MST al momento dell'applicazione<sup>[68, 69]</sup>.

Allo stato attuale sia l'ACOG che il RCOG non raccomandano di eseguire a tutte le donne una indagine per le infezioni cervicali asintomatiche prima dell'inserimento di uno IUC, ma raccomandano, piuttosto, di identificare, attraverso una accurata anamnesi (compresa la storia sessuale della paziente) e un esame obiettivo, alcune categorie di donne a più alto rischio di MST per le quali potrebbe essere opportuno eseguire una valutazione infettivologica prima di procedere all'inserimento del contraccettivo intrauterino<sup>[70, 71]</sup>.

Sono considerate a rischio maggiore<sup>[11, 70]</sup>:

- le donne che sono sessualmente attive e sono di età < 25 anni
- le donne di età >25 anni, che hanno cambiato più partners sessuali nell'ultimo anno
- le donne il cui partner sessuale abituale ha altre relazioni sessuali
- "popolazioni vulnerabili" ovvero donne che fanno uso di droghe o sono in carcere<sup>[72]</sup>

In accordo con le linee guida del National

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>[73]</sup> le donne a rischio maggiore di MST candidate alla contraccezione intrauterina dovrebbero essere sottoposte a valutazione infettivologica per:

- Chlamydia trachomatis
- Neisseria gonorrhoeae
- tutte le altre malattie sessualmente trasmissibili (laddove specificamente richiesto dalla donna).

A tutt'oggi è ancora dibattuto se la valutazione infettivologica debba essere offerta al momento dell'applicazione dello IUC o piuttosto in un momento antecedente, rimandando poi la procedura di inserimento ad una successiva seduta. In quest'ultimo caso, la diminuzione del rischio di PID dallo 0-5% allo 0-2% dopo eventuale trattamento di una MST prima dell'applicazione dello IUC<sup>[68]</sup> deve essere controbilanciata dal rischio che la donna disattenda il successivo appuntamento per l'applicazione del contraccettivo, esponendosi quindi al rischio di una gravidanza indesiderata. Viceversa, se si decide di eseguire la valutazione infettivologica al momento dell'inserimento, è importante avere la possibilità di contattare la paziente a distanza di tempo in caso di risultato positivo. Se il follow-up in tali donne fosse difficoltoso o la donna fosse considerata ad elevato rischio di MST, una profilassi antibiotica immediatamente prima dell'inserimento potrebbe essere indicata in tali casi.

#### **Raccomandazione**

- Una valutazione infettivologica selettiva basata sui fattori di rischio individuali è preferibile rispetto ad una valutazione che coinvolga tutte le donne che vogliono utilizzare uno IUC. Le donne a maggior rischio dovrebbero essere poi sottoposte a screening infettivologico prima dell'inserimento o al momento dell'inserimento dello IUC (B).

### **NECESSITÀ DI UNA PROFILASSI ANTIBIOTICA PRE/POST INSERIMENTO DI UNO IUC**

Sono stati pubblicati in letteratura numerosi studi randomizzati atti a valutare il ruolo dell'antibiototerapia profilattica nella prevenzione delle infezioni pelviche in seguito all'applicazione di uno IUC, senza tuttavia dimostrare alcuna significativa riduzione nel tasso di PID dopo antibiototerapia<sup>[61, 62, 74, 75]</sup>.

Una Cochrane review del 2010 ha dimostrato

che il rischio di PID dopo applicazione di IUC è basso, e che la somministrazione di 500 mg di azitromicina o di 200 mg di doxiciclina non ne riduce il rischio<sup>[75]</sup>.

L'ACOG ed il RCOG differiscono leggermente nelle loro raccomandazioni circa la profilassi antibiotica pre-inserimento di uno IUC<sup>[76, 77]</sup>.

L'ACOG non raccomanda la profilassi antibiotica routinaria, ed indica di eseguire la valutazione infettivologica nelle donne ad alto rischio di MST al momento dell'inserimento e di trattare al più presto solo le donne con risultati positivi<sup>[76]</sup>.

Anche il RCOG non raccomanda la profilassi antibiotica routinaria, ma suggerisce di considerare la profilassi antibiotica nelle donne ad alto rischio infettivologico in cui i risultati dello screening infettivologico non siano disponibili al momento dell'inserimento di IUC<sup>[77]</sup>.

L'antibiotico di scelta dovrebbe essere specificamente attivo contro la *C. Trachomatis*. Inoltre, nei casi in cui vi sia un'alta prevalenza locale di *N. Gonorrhoeae*, bisognerebbe fornire anche una copertura adeguata verso questo microrganismo<sup>[61, 62, 74, 75]</sup>.

#### Raccomandazione

- *Non è raccomandato l'utilizzo routinario di antibiotici prima dell'applicazione dello IUC, ma le donne a elevato rischio di MST asintomatiche dovrebbero essere sottoposte a una valutazione infettivologica e, se positive, trattate di conseguenza. Tuttavia potrebbe essere utile un'antibioticoterapia profilattica in casi selezionati a elevato rischio infettivo [es. risultati della valutazione infettivologica non disponibili al momento dell'inserimento e concomitanti problematiche relative al follow-up (paziente non affidabile, impossibilità a presentarsi alla visita di controllo)] (B).*

## USO DI IUC E RISCHIO DI GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

Alcuni medici e pazienti sono restii alla prescrizione/utilizzo di contraccettivi intrauterini per l'erronea convinzione che tale tipo di contraccezione sia associata ad un elevato rischio di gravidanza ectopica.

In realtà è da enfatizzare che l'elevata efficacia contraccettiva di questi metodi configura un rischio assoluto di gravidanza ectopica inferiore rispetto alla popolazione sessualmente attiva che non utilizza alcuna forma di contraccezione<sup>[76, 78, 79]</sup>.

Dati derivanti da ampie casistiche hanno

mostrato un tasso di gravidanza ectopica per 1000 donne/anno di 0,2 tra le utilizzatrici di IUS, di 0,3 tra le utilizzatrici di IUD-Cu e di 3,25-5,25 in donne che non fanno uso di alcun metodo contraccettivo<sup>[80-86]</sup>.

#### Raccomandazione

- *Le donne devono essere informate che il rischio assoluto di gravidanza ectopica è significativamente ridotto con l'uso della contraccezione intrauterina rispetto alle donne che non fanno uso di alcun metodo contraccettivo (B).*

## INFORMAZIONI DA FORNIRE ALLA DONNA DURANTE IL COUNSELLING SULL'USO DI IUC

Per un uso efficace della contraccezione intrauterina è di fondamentale importanza un appropriato counselling.

Le informazioni da fornire, in modo semplice, alla donna candidata alla contraccezione intrauterina devono rispondere ad una serie di domande, che possono anche essere riportate in un elenco prestampato da condividere con la utente<sup>[77, 87, 88]</sup>.

- Cos'è?

Dare una definizione semplice e di facile comprensione del metodo contraccettivo in oggetto.

- Come funziona?

Far comprendere a grandi linee i meccanismi che sono alla base del funzionamento dello IUC, e differenziare quelli contenenti metalli (IUD) da quelli rilascianti ormoni (IUS).

- Quanto è efficace?

La utente deve comprendere l'elevata efficacia contraccettiva dei contraccettivi intrauterini ed in particolare la maggiore efficacia degli IUS rispetto agli IUD.

- Quale è la durata d'uso?

Informare della durata d'uso del contraccettivo intrauterino scelto.

- Quali sono i rischi?

Informare dei potenziali rischi legati all'inserimento e all'utilizzo dei contraccettivi intrauterini.

- In quanto tempo si torna alla fertilità?

Informare che, dopo la rimozione di uno IUC, vi è un rapido ritorno alla fertilità.

- Quale donna può utilizzarlo?

L'utilizzo dello IUC deve essere guidato dai criteri medici di eleggibilità del WHO.

- Quali esami si devono richiedere prima

della prescrizione?

Informare che prima dell'inserimento dello IUC si raccomanda soltanto un'attenta anamnesi generale e ginecologica e l'esecuzione di una visita ginecologica. Nei casi ad alto rischio di MST è raccomandabile uno screening infettivologico.

- In che modo s'inserisce? E come si controlla periodicamente?

Stressare la semplicità della procedura, che viene effettuata generalmente in ambiente ambulatoriale, ed informare che il follow-up prevede di solito un controllo dopo la mestruazione successiva all'applicazione e successivamente in caso di dubbi o bisogno.

- Come potrebbe variare il pattern mestruale?

Informare che nel corso dei primi mesi post-inserimento possono verificarsi alterazioni del ciclo mestruale che regrediscono successivamente.

Può essere anche utile avere a disposizione alcuni sistemi e dispositivi intrauterini "modello" da mostrare alla donna, usando in ogni caso un linguaggio adatto al livello socio-culturale della utilizzatrice.

#### **Raccomandazioni**

- Per un uso efficace della contraccezione intrauterina è di fondamentale importanza un counselling appropriato (GPP).
- Per il counselling contraccettivo sono valide le regole generali del rapporto medico-paziente, prestando attenzione a mantenere un atteggiamento non giudicante ed a ricorrere all'impiego del linguaggio verbale e non (GPP).
- Le informazioni da fornire, in modo semplice, in corso di counselling alla donna candidata alla contraccezione intrauterina devono rispondere alle seguenti domande: cos'è, come funziona, quanto è efficace, quale è la durata d'uso, quali sono i potenziali rischi, in quanto tempo si torna alla fertilità, come decidere chi può utilizzarlo, per chi è assolutamente controindicata, quali esami richiedere prima della prescrizione, in che modo si applica e come si controlla periodicamente, come potrebbe variare il pattern mestruale (GPP).

## **SETTING PER L'INSERIMENTO DI UNO IUC**

L'inserimento di uno IUC dovrebbe avvenire in un ambiente confortevole, che rispetti tutti i parametri previsti di sicurezza e sterilità. L'ambulatorio deve essere provvisto di

strumentazione adeguata (come speculum, pinze da collo, isterometro, batuffoli per la detersione della cervice, forbici), nonché di personale qualificato.

In Italia le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale sono definite dal Decreto Ministeriale del 22/07/1996 in cui è indicato che tale procedura (codifica ICD 9CM: 69.70) non necessita di un ambulatorio protetto<sup>[89]</sup>.

Alcune Regioni italiane hanno recepito questo Decreto nel modo corretto, legiferando, a loro volta, in linea con esso<sup>[90]</sup>.

#### **Raccomandazione**

- L'inserimento di uno IUC può essere effettuato in qualunque ambulatorio o studio medico, che sia in possesso dei requisiti richiesti dalle singole Regioni o dalle singole aziende sanitarie locali (GPP).

## **INSERIMENTO DI UNO IUC**

Per il loro inserimento i contraccettivi intrauterini necessitano di un inseritore costituito da una cannula di plastica al cui interno viene alloggiato il dispositivo o sistema.

Gli IUS-LNG si differenziano dagli altri per una tipologia diversa di inseritore, che presenta una struttura più ergonomica, permettendo così di eseguire la procedura in maniera più agevole ed atraumatica.

L'inserimento è una procedura chirurgica eseguibile in ambulatorio. E' necessario che il medico ginecologo abbia avuto un training adeguato prima di procedere all'inserimento. E' inoltre auspicabile che ciascun specialista esegua un numero di inserimenti adeguati e continui in modo da migliorare la propria prestazione.

Quando inserirlo?

Lo IUC può essere inserito dopo avere escluso una possibile gravidanza:

- durante il ciclo mestruale o immediatamente dopo;
- immediatamente dopo un aborto spontaneo o dopo una IVG;
- dopo un parto (anche un taglio cesareo): è consigliabile attendere circa 4 settimane ovvero dopo che sia avvenuta la fisiologica involuzione uterina.

#### **Tecnica d'inserimento**

##### **a) Strumentazione**

Gli strumenti necessari sono: speculum, pinza da collo, isterometro, forbici.

**b) Procedura di inserimento**

1) Visitare la paziente per stabilire la posizione, le dimensioni, la mobilità dell'utero, ed evidenziare eventuali infezioni genitali o altre controindicazioni all'inserimento. Escludere una eventuale gravidanza.

2) Inserire lo speculum, visualizzare la cervice uterina e detergerla con soluzione antisettica, rimuovendo il muco e le secrezioni vaginali.

3) Prensione con tenaculum/pinza da collo (Collins od altro) del labbro anteriore della cervice. Il labbro posteriore può essere più adeguato nel caso di un utero retroverso.

4) Esercitare una lieve trazione con la pinza da collo allo scopo di rettilineizzare il canale cervicale. Tale trazione dovrà essere mantenuta per tutto il tempo necessario per l'inserimento. Ciò favorisce il corretto inserimento e riduce i rischi di false strade e perforazioni.

5) Con isterometro sterile misurare la profondità e la direzione del canale cervicale e della cavità uterina. In casi selezionati può essere utile l'uso di una preparazione farmacologica con anestetici locali, antinfiammatori, ansiolitici, etc.

6) Posizionare il cursore posto sull'inseritore in relazione alla isterometria eseguita e, nei casi in cui sia previsto, caricare lo IUC all'interno del tubo inseritore.

7) Facendo trazione sulla pinza da collo fare avanzare l'inseritore attraverso il canale cervicale fino al fondo della cavità uterina e liberare a questo punto lo IUC.

8) Estrarre delicatamente l'inseritore; tagliare i fili lasciandone sporgere 3-4 cm dalla cervice.

9) Informare la donna del corretto inserimento e della necessità di un controllo successivo.

Non è necessaria una valutazione ecografica immediata post-inserimento per valutare il corretto posizionamento dello IUC.

**COME E QUANDO FARE IL FOLLOW-UP POST INSERIMENTO DI UNO IUC**

Una visita di controllo dovrebbe essere programmata dopo la prima mestruazione o 3-6 settimane dopo l'inserimento al fine di escludere una infezione, perforazione o espulsione del contraccettivo<sup>[6]</sup>. Da allora in poi la donna deve essere invitata a controllarsi se ha problemi o dubbi.

Nei casi in cui l'utilizzo di uno IUS-LNG

20 µg/die sia anche finalizzato al trattamento di flussi mestruali abbondanti possono essere necessarie visite di controllo periodiche<sup>[77]</sup>.

Ad ogni donna utilizzatrice di IUC deve comunque essere fornita la possibilità di tornare ad un controllo in qualsiasi momento lo desideri, allo scopo di delucidare dubbi o in caso di insorgenza di nuovi segni e sintomi<sup>[91, 92]</sup>.

**Raccomandazione**

- *E' necessario che la donna si sottoponga almeno ad una visita di follow-up dopo il ciclo mestruale (dopo 3-6 settimane circa) che segue l'inserimento di uno IUC (C).*

**QUANDO SI RIMUOVE UNO IUC**

Nella donna in età fertile, che voglia evitare una gravidanza, è preferibile rimuovere il contraccettivo intrauterino durante la mestruazione<sup>[54, 77]</sup>. Se il contraccettivo viene rimosso a metà del ciclo, e la donna ha avuto rapporti sessuali durante la settimana precedente la rimozione, potrebbe instaurarsi una gravidanza.

Se la donna vuole cercare una gravidanza, la rimozione dell'IUC può essere effettuata in qualunque momento del ciclo. Vanno contemporaneamente dati dei consigli pre-concezionali, incluso quello di utilizzare acido folico<sup>[93]</sup>.

Per rimuovere lo IUC è necessario tirare delicatamente i fili con una pinza.

Subito dopo la rimozione, si può inserire un nuovo IUC, se la donna vuole continuarne l'uso<sup>[54, 77, 93]</sup>.

In corso di PID non è raccomandata la rimozione di IUC<sup>[9]</sup>.

**Raccomandazioni**

- *Un contraccettivo intrauterino può essere rimosso sia durante la fase mestruale che in qualsiasi altro momento del ciclo, purché la donna sia informata del rischio di gravidanza per rapporti avuti nei 7 giorni precedenti e nei 7 giorni successivi (GPP).*
- *Se desiderato, un nuovo contraccettivo intrauterino può essere inserito subito dopo la rimozione di quello precedente (GPP).*

**POTENZIALI COMPLICANZE LEGATE ALL'INSERIMENTO E ALLA RIMOZIONE DI UNO IUC****Inserimento**

L'inserimento dello IUC deve essere preceduto

da una corretta isterometria. Tale manovra può risultare difficoltosa per anomalie del canale cervicale quali:

- stenosi cicatriziale dell'orifizio uterino esterno;
- stenosi cicatriziali del canale cervicale;
- presenza di istmocele.

Nella maggior parte dei casi la stenosi del canale cervicale è legata alla antiverso-flessione o retroverso-flessione uterina spiccata. In questi casi la corretta trazione della cervice con tenaculum permette di rettilineizzare il canale facilitando il corretto transito del dispositivo o sistema. Nella retroverso-flessione uterina è più agevole pinzare la cervice a livello del labbro posteriore.

Nelle stenosi dell'orifizio uterino esterno è sufficiente una dilatazione con strumenti meccanici quali una piccola bengolea o un dilatatore uterino.

La perforazione della parete uterina durante le manovre di inserimento può avvenire con una percentuale dello 0,1%<sup>[94]</sup>. Quando ciò accade è necessario ospedalizzare la paziente per le terapie adeguate<sup>[95-98]</sup>.

La sindrome vaso-vagale, che può accompagnare la procedura di inserimento, deve essere conosciuta dal ginecologo. La sindrome si manifesta con effetti cardiocircolatori più o meno marcati quali: sudorazione, bradicardia, lipotimia, nausea e vomito. Può essere trattata con stimolazioni meccaniche e/o con il supporto farmacologico (atropina 0,5 mg sub-linguale). Nei casi in cui l'anamnesi pre-inserimento rilevi questo rischio, può essere utile ricorrere a una premedicazione con atropina.

### **Rimozione**

Le più comuni complicanze e problematiche che possono insorgere durante la rimozione sono:

- Rottura dei fili durante la trazione
- Non visualizzazione dei fili di reperi

Se il filo non è visibile, conviene escludere una gravidanza e fare una ecografia, che permetterà di verificare la presenza dello IUC in utero o la sua eventuale espulsione<sup>[95, 96]</sup>. Se lo IUC è in sede, si può cercare di recuperare il filo con strumenti meccanici quali una pinza di Klemmer o altri dispositivi<sup>[95, 96, 99, 100]</sup>. Le metodiche di recupero alla cieca, oltre ad essere molte volte traumatiche e dolorose, possono essere a rischio di lesioni endocervicali ed endometriali.

In tutti questi casi il metodo più sicuro ed efficace per la localizzazione e la rimozione di uno IUD è rappresentato dalla isteroscopia. Tale metodica permette un corretto riposizionamento

dello IUC, quando ritenuto utile, o la sua rimozione atraumatica sotto controllo visivo<sup>[97]</sup>.

Nei casi in cui lo IUC non sia rilevabile, deve essere valutata la possibilità di una espulsione spontanea (3-5%) non osservata dalla paziente, o il sospetto, se clinicamente presente, di una possibile perforazione uterina. In questi casi una radiografia dell'addome permette di fare la diagnosi, poiché tutti i contraccettivi intrauterini sono radiopachi<sup>[97, 98, 101]</sup>.

## **ALTERAZIONI DEL PATTERN MESTRUALE CHE SI POTREBBERO VERIFICARE IN CORSO DI UTILIZZO DI UNO IUC**

In alcune donne che utilizzano IUC si possono verificare alterazioni del pattern mestruale. Tale evenienza, per lo più reversibile e di scarsa rilevanza clinica, deve essere, tuttavia, oggetto di un counselling approfondito per almeno due ragioni.

Innanzitutto, queste alterazioni, anche lievi, possono recare disagio alla donna e rappresentano una delle ragioni più frequenti di interruzione anticipata dell'uso dello IUC<sup>[102]</sup>.

Inoltre, anche se nella maggior parte dei casi trattasi di modificazioni squisitamente funzionali, esse vanno indagate attentamente perché possono, talvolta, associarsi a dislocazioni del sistema o del dispositivo, ad infezioni, a gravidanza, a patologia cervicale o endometriale<sup>[103-105]</sup>.

Le principali alterazioni del pattern mestruale che si possono verificare in corso di IUC sono lo spotting, il sanguinamento intermestruale, l'ipermenorrea, le irregolarità mestruali fino all'amenorrea.

### **IUD-Cu**

Le irregolarità mestruali come lo spotting intermestruale o i sanguinamenti lunghi e abbondanti sono comuni tra le utilizzatrici di IUD-Cu, e sono una tra le principali ragioni di sospensione del trattamento [106]. È stato riportato inoltre, nelle donne con IUD-Cu, un incremento del flusso mestruale del 20-50 % rispetto a quello abituale antecedente l'inserimento<sup>[107]</sup>. In tali casi, per ridurre il sanguinamento e prevenire l'anemia secondaria, possono essere somministrati FANS ed antifibrinolitici<sup>[106]</sup>.

### **IUS-LNG**

Tra le utilizzatrici di IUS, al contrario, i sanguinamenti anomali si verificano in una bassa percentuale di casi, che varia lievemente in base al dosaggio di progestinico che viene rilasciato<sup>[108]</sup>. Spesso

nelle utilizzatrici di IUS il flusso mestruale tende a ridursi e, in taluni casi, entro un anno dall'inserimento, si può verificare una temporanea amenorrea<sup>[109, 110]</sup>. Tale evenienza, vissuta talora con disagio dalla donna, è comunque più frequente nei casi di impiego di IUS che rilasciano il dosaggio di progestinico più elevato (52 mg con rilascio di 20 µgr/die)<sup>[107]</sup>.

Utilizzando lo IUS-LNG 52 mg la riduzione del flusso mestruale può risultare vantaggiosa nelle donne con menorragia ed anemia secondaria, potendo influire, in questi casi, sul miglioramento dei parametri ematologici<sup>[110]</sup>.

#### **Raccomandazioni**

- *L'insorgenza di alterazioni del pattern mestruale nelle utilizzatrici di IUC, pur se lievi e di scarsa rilevanza clinica, deve essere sempre oggetto di un counselling esaustivo (GPP).*
- *In presenza di incremento del flusso mestruale possono essere somministrati FANS ed antifibrinolitici (A).*
- *E' sconsigliabile l'impiego di IUD-Cu nelle donne con menorragia, per le quali va invece preferito l'uso dello IUS-LNG (A).*
- *Nelle donne con flussi mestruali abbondanti ed anemia secondaria lo IUS-LNG 20 µg/die rappresenta il metodo contraccettivo di prima scelta (A).*

### **TEMPO PER IL RITORNO ALLA FERTILITÀ DOPO LA RIMOZIONE DI UNO IUC**

Dopo la rimozione di un sistema o dispositivo intrauterino il ritorno alla fertilità è immediato. In generale gli studi mostrano che il 71-96% delle donne resta gravida entro un anno dalla rimozione di uno IUC, con una media di circa 3 mesi nelle utilizzatrici di IUS e di 4 mesi nelle utilizzatrici di IUD<sup>[111]</sup>.

Tali dati sono paragonabili a quelli delle donne che hanno utilizzato altri metodi contraccettivi<sup>[52, 111-113]</sup>.

#### **Raccomandazione**

- *E' necessario informare la paziente che il ritorno alla fertilità dopo la rimozione dello IUC è immediato (B).*

### **EFFETTUAZIONE DI UNA RISONANZA MAGNETICA (RMN) CON CONTRACCETTIVO INTRAUTERINO IN SEDE**

Il problema della relazione tra la presenza di uno IUC in cavità uterina e la necessità di eseguire una risonanza magnetica nucleare (RMN) è spesso posto dalle donne e dai medici. Vi sono anche molti centri radiologici che propongono l'utilità di una visita ginecologica di controllo dopo l'esecuzione di una RMN per verificare che lo IUD-Cu o lo IUS-LNG non si siano spostati.

In realtà numerosi dati della letteratura dimostrano che la sollecitazione dei campi magnetici (dati validi per RMN fino a 3 Tesla) non può spostare lo IUC all'interno della cavità uterina, anche perché lo IUS-LNG 20 µg/die non contiene metalli, lo IUS-LNG 6 µg/die contiene un piccolo anello d'argento, che non è magnetizzabile, e lo IUD-Cu a sua volta contiene rame che non è magnetizzabile<sup>[114-118]</sup>.

#### **Raccomandazione**

- *Non esistono rischi di dislocazione, di perforazione, di espulsione, di gravidanza direttamente collegabili con la RMN.*

### **INTERAZIONE TRA FARMACI ED EFFICACIA CONTRACCETTIVA DI IUS-LNG**

Dal momento che l'efficacia contraccettiva è sostanzialmente legata al rilascio diretto di levonorgestrel nella cavità uterina e non è influenzata dal metabolismo epatico, IUS -LNG può essere utilizzato anche in concomitanza di altri farmaci compresi gli induttori di enzimi epatici<sup>[119]</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World Contraceptive Use 2012** (POP/DB/CP/Rev2012). 2012.
2. Skouby SO. **Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries.** *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2004;9:57-68.
3. Buhling KJ, Zite NB, Lotke P, Black K. **Worldwide use of intrauterine contraception: a review.** *Contraception.* 2014;89:162-73.
4. Black K, Lotke P, Buhling KJ, Zite NB. **A review of barriers and myths preventing the more widespread use of intrauterine contraception in nulliparous women.** *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2012;17:340-50.
5. Finer LB, Jerman J, Kavanaugh ML. **Changes in use of long-acting contraceptive methods in the United States, 2007-2009.** *Fertil Steril.* 2012;98:893-7.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Long acting reversible contraception (update), issued September 2014.** NICE Clinical Guideline 30, guidance.nice.org.uk/cg30; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg30>. 2014.
7. ACOG. **Adolescent and Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices.** ACOG, Committee Opinion, n. 539 (reaffirmed 2014). . 2012.
8. Merki-Feld GS, Gruber IM. **Broad counseling for adolescents about combined hormonal contraceptive methods: the choice study.** *J Adolesc Health.* 2014;54:404-9.
9. Ott MA, Sucato GS. **Contraception for adolescents.** *Pediatrics.* 2014;134:e1257-81.
10. Trussell J. **Contraceptive failure in the United States.** *Contraception.* 2011;83:397-404.
11. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). **Long-acting Reversible Contraception: The Effective and Appropriate Use of Long-Acting Reversible Contraception.** London: RCOG Press. 2005.
12. Larsson B, Ljung B, Hamberger L. **The influence of copper on the in vitro motility of the human Fallopian tube.** *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125:682-90.
13. Ortiz ME, Croxatto HB. **Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action.** *Contraception.* 2007;75:S16-30.
14. Wu J, Wang L, He J, Zhu C. **In vitro cytotoxicity of Cu(2+), Zn(2+), Ag(+) and their mixtures on primary human endometrial epithelial cells.** *Contraception.* 2012;85:509-18.
15. Xin ZM, Cao LM, Xie QZ, Sun Y, Su YC, Guo YH. **Effects of the copper intrauterine device on the expression of cyclooxygenase-1 and -2 in the endometrium.** *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:166-8.
16. Coskun E, Cakiroglu Y, Aygun BK, Muezzinoglu B, Caliskan E. **Effect of copper intrauterine device on the cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase expression in the luteal phase endometrium.** *Contraception.* 2011;84:637-41.
17. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell D, Jr. **Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability.** *Contraception.* 2010;82:491-6.
18. Natavio MF, Taylor D, Lewis RA, et al. **Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system.** *Contraception.* 2013;87:426-31.
19. Gomes MK, Rosa-e-Silva JC, Garcia SB, et al. **Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium.** *Hum Reprod.* 2009;24:2736-45.
20. Munuce MJ, Nascimento JA, Rosano G, Faundes A, Bahamondes L. **Doses of levonorgestrel comparable to that delivered by the levonorgestrel-releasing intrauterine system can modify the in vitro expression of zona binding sites of human spermatozoa.** *Contraception.* 2006;73:97-101.
21. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Affandi B, Seppala M. **Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodeclin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism?** *Hum Reprod.* 1997;12:2671-5.
22. Labied S, Galant C, Nisolle M, et al. **Differential elevation of matrix metalloproteinase expression in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period of time.** *Hum Reprod.* 2009;24:113-21.
23. Stephanie R, Labied S, Blacher S, et al. **Endometrial vessel maturation in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period of time.** *Hum Reprod.* 2007;22:3084-91.
24. Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, Rosen K, Zurth C. **Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies.** *Fertil Steril.* 2014;101:1656-62 e1-4.
25. WHO. **Medical eligibility criteria for contraceptive use.** 4th ed. Geneva: WHO. 2009.
26. Kapp N, Curtis KM. **Intrauterine device insertion during the postpartum period: a systematic review.** *Contraception.* 2009;80:327-36.
27. Tsikouras P, Vrachnis N, Grapsa A, et al. **IUD in first-trimester abortion: immediate intrauterine contraceptive devices insertion vs delayed insertion following the next menstruation bleeding.** *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:99-105.
28. Helmerhorst FM, Belfield T, Kulier R, Maitra N, O'Brien P, Grimes DA. **The Cochrane Fertility Regulation Group: synthesizing the best evidence about family planning.** *Contraception.* 2006;74:280-6.
29. Canadian Consensus Conference on Contraception. **Contraindications to Intrauterine Device Use. Data from The intra-uterine device.** *J SOGC.* 1998;20:769-73.
30. IMAP. **IMAP on emergency contraception. Statement developed by the International Medical Advisory Panel to IPPF (IMAP), 1994.** *Entre Nous Cph Den.* 1995:19.
31. Caddy S, Yudin MH, Hakim J, Money DM. **Best practices to minimize risk of infection with intrauterine device insertion.** *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:266-76.
32. Nelson AL. **Contraindications to IUD and IUS use.** *Contraception.* 2007;75:S76-81.
33. ACOG Practice Bulletin. No. 59, January. 2005.
34. ESHRE Capri Workshop Group. **Intrauterine devices and intrauterine systems.** *Hum Reprod Update.* 2008;14:197-208.
35. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. **Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer.** *Contraception.* 2011;83:211-7.
36. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. **Interventions for emergency contraception.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD001324.
37. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. **Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD002126.
38. Fraser IS. **Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems.** *Contraception.* 2010;82:396-403.
39. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. **The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia.** *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:614-6.

40. Varma R, Sinha D, Gupta JK. **Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)-a systematic enquiry and overview.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125:9-28.
41. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. **Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up.** *Hum Reprod.* 2013;28:1231-6.
42. Kelekci S, Kelekci KH, Yilmaz B. **Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system and T380A intrauterine copper device on dysmenorrhea and days of bleeding in women with and without adenomyosis.** *Contraception.* 2012;86:458-63.
43. Bahamondes L, Ribeiro-Huguet P, de Andrade KC, Leon-Martins O, Petta CA. **Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma.** *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:580-2.
44. Varma R, Soneja H, Bhatia K, et al. **The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia—a long-term follow-up study.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139:169-75.
45. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. **LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial.** *J Gynecol Oncol.* 2013;24:128-34.
46. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. **A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia.** *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;112:126-30.
47. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. **A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus.** *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:144 e1-8.
48. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. **Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples.** *BMJ.* 1992;304:809-13.
49. Russo JA, Miller E, Gold MA. **Myths and misconceptions about long-acting reversible contraception (LARC).** *J Adolesc Health.* 2013;52:S14-21.
50. ACOG Committee Opinion. **Intrauterine device and adolescents.** n. 392. 2007.
51. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. **Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective.** *Lancet.* 1992;339:785-8.
52. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzman-Rodriguez R. **Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women.** *N Engl J Med.* 2001;345:561-7.
53. Deans EI, Grimes DA. **Intrauterine devices for adolescents: a systematic review.** *Contraception.* 2009;79:418-23.
54. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). **Long acting reversible contraception (update), issued September 2014.** NICE Clinical Guideline 30, guidance.nice.org.uk/cg30; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg30>. . 2014.
55. Lyus R, Lohr P, Prager S. **Use of the Mirena LNG-IUS and Paragard CuT380A intrauterine devices in nulliparous women.** *Contraception.* 2010;81:367-71.
56. Lee NC, Rubin GL, Ory HW, Burkman RT. **Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease.** *Obstet Gynecol.* 1983;62:1-6.
57. Meirik O. **Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections.** *Contraception.* 2007;75:541-7.
58. Tatum HJ, Schmidt FH, Phillips D, McCarty M, O'Leary WM. **The Dalkon Shield controversy. Structural and bacteriological studies of IUD tails.** *JAMA.* 1975;231:711-7.
59. Sufrin CB, Postlethwaite D, Armstrong MA, Merchant M, Wendt JM, Steinauer JE. **Neisseria gonorrhoea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease.** *Obstet Gynecol.* 2012;120:1314-21.
60. **International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant. Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: I. Contraceptive efficacy and reproductive health.** *Contraception.* 2001;63:167-86.
61. Ladipo OA, Farr G, Otolorin E, et al. **Prevention of IUD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at IUD insertion.** *Adv Contracept.* 1991;7:43-54.
62. Sinei SK, Schulz KF, Lamptey PR, et al. **Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion.** *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:412-9.
63. Andersson K, Odland V, Rybo G. **Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial.** *Contraception.* 1994;49:56-72.
64. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. **Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus.** *Contraception.* 1991;43:447-58.
65. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. **Progestin-releasing intrauterine systems.** *Semin Reprod Med.* 2001;19:355-63.
66. Lee NC, Rubin GL, Borucki R. **The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Women's Health Study.** *Obstet Gynecol.* 1988;72:1-6.
67. Morrison CS, Murphy L, Kwok C, Weiner DH. **Identifying appropriate IUD candidates in areas with high prevalence of sexually transmitted infections.** *Contraception.* 2007;75:185-92.
68. Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. **Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review.** *Contraception.* 2006;73:145-53.
69. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. **Committee opinion No 305, March 2014: Best practices to minimize risk of infection with intrauterine device insertion.** 2014.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists. **ACOG Practice Bulletin No. 121: Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices.** *Obstet Gynecol.* 2011;118:184-96.
71. RCOG. **Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Clinical Effectiveness Unit November.** 2007.
72. Public Health Agency of Canada. **Primary care and sexually transmitted infections. In: Canadian guidelines on sexually transmitted infections.** Ottawa: PHAC. pp. 2-20. 2010.
73. National Institute of Health and Care Excellence. **Long-acting reversible contraception Issued: October 2005 last modified: April 2013 NICE clinical guideline 30 guidance.** nice.org.uk/cg30. . 2005.
74. Walsh T, Grimes D, Freziers R, et al. **Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices.** *IUD Study Group.* *Lancet.* 1998;351:1005-8.
75. Walsh TL, Bernstein GS, Grimes DA, Freziers R, Bernstein L, Coulson AH. **Effect of prophylactic antibiotics on morbidity associated with IUD insertion: results of a pilot randomized controlled trial.** *IUD Study Group.* *Contraception.* 1994;50:319-27.
76. American College of Obstetrics and Gynecologist Practice Bulletin. **Long-acting reversible contraception.** N.121. July. 2011.
77. **Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Intrauterine Contraception,** November. 2007.
78. **Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2005-2006).** [http://www.fsrh.org/admin/uploads/298\\_UKMEC\\_200506.pdf](http://www.fsrh.org/admin/uploads/298_UKMEC_200506.pdf) [Accessed 12 October 2007]. 2006.

79. Xiong X, Buekens P, Wollast E. **IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies.** *Contraception.* 1995;52:23-34.
80. Mishell DR, Jr. **Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy.** *Contraception.* 1998;58:45S-53S; quiz 70S.
81. World Health Organization. **A multinational case-control study of ectopic pregnancy. The World Health Organization's Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation.** *Clin Reprod Fertil.* 1985;3:131-43.
82. Sivin I. **Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception.** *Obstet Gynecol.* 1991;78:291-8.
83. French RS, Cowan FM, Mansour DJ, et al. **Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus other forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness, acceptability, tolerability and cost-effectiveness.** *Health Technol Assess.* 2000;4:i-vi, 1-107.
84. Sivin I, Stern J, Coutinho E, et al. **Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDs.** *Contraception.* 1991;44:473-80.
85. Sivin I, Stern J. **Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR).** *Fertil Steril.* 1994;61:70-7.
86. Dannemiller Memorial Educational Foundation. **The Contraception Report, Modern IUDs Part 2,** Grimes DA (ed.), Vol. 9, No. 5. Totowa, NJ: Emron, pp. 2-16. 1998.
87. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. **Service Standards for Record Keeping.** [http://www.fsrh.org/admin/uploads/ServiceStandardsRecord Keeping.pdf](http://www.fsrh.org/admin/uploads/ServiceStandardsRecord%20Keeping.pdf) [Accessed 12 October 2007]. 2005.
88. FPA (Family Planning Association). **Your Guide to the IUS.** <http://www.fpa.org.uk/attachments/published/154/PDF> [Accessed 12 October 2007]. 2006.
89. **Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe.** G.U. Serie Generale, n. 216 del 14/09/1996 Suppl. Ordinario n.150 1996.
90. **Consiglio Sanitario Regionale Toscana. Parere 10/2005.** [http://servizi.salute.toscana.it/csr/img/getfile\\_img1.php?id=3224](http://servizi.salute.toscana.it/csr/img/getfile_img1.php?id=3224) (last access 27 november 2014). 2005.
91. World Health Organization. **Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use (2nd edn).** [http://www.who.int/reproductive-health/publications/spr\\_2/index.html](http://www.who.int/reproductive-health/publications/spr_2/index.html) [Accessed 12 October 2007]. 2005.
92. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. **UK Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use.** <http://www.fsrh.org/admin/uploads/Final%20UK%20recommendations1.pdf> [Accessed 12 October 2007]. 2002.
93. Stephen Searle E. **The intrauterine device and the intrauterine system.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:807-24.
94. Heinemann K, Westhoff CL, Grimes DA, Moehner S. **Intrauterine Devices and the Risk of Uterine Perforations: Final Results From the EURAS-IUD Study.** *Obstet Gynecol.* 2014;123 Suppl 1:3S.
95. Marchi NM, Castro S, Hidalgo MM, et al. **Management of missing strings in users of intrauterine contraceptives.** *Contraception.* 2012;86:354-8.
96. Mizia K, Ramsay P. **The effectiveness and safety of ultrasound-guided removal of a Mirena(RR) intrauterine system when the strings are not visible and conventional office procedures have failed.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53:386-8.
97. Nappi C, Di Spiezio Sardo A. **Approccio isteroscopico moderno alle patologie del tratto genitale.** *Endo Press.* 176. 2014.
98. Braaten K.P., Goldberg A.B. **Malpositioned IUDs: When you should intervene and when you should not.** *OBG Management.* 2012;24.
99. Guney M, Oral B, Mungan T. **Efficacy of intrauterine lidocaine for removal of a "lost" intrauterine device: a randomized, controlled trial.** *Obstet Gynecol.* 2006;108:119-23.
100. Prabhakaran S, Chuang A. **In-office retrieval of intrauterine contraceptive devices with missing strings.** *Contraception.* 2011;83:102-6.
101. Andersson K, Ryde-Blomqvist E, Lindell K, Odland V, Milsom I. **Perforations with intrauterine devices. Report from a Swedish survey.** *Contraception.* 1998;57:251-5.
102. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M. **Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users.** *BJOG.* 2000;107:335-9.
103. Ronnerdag M, Odland V. **Late bleeding problems with the levonorgestrel-releasing intrauterine system: evaluation of the endometrial cavity.** *Contraception.* 2007;75:268-70.
104. Ozalp S, Kabukcuoglu S, Tanir HM. **Should endometrial hyperplasia be regarded as a reason for abnormal uterine bleeding in users of the intrauterine contraceptive device?** *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2003;8:17-20.
105. Tsanadis G, Kalantaridou SN, Kaponis A, et al. **Bacteriological cultures of removed intrauterine devices and pelvic inflammatory disease.** *Contraception.* 2002;65:339-42.
106. Godfrey EM, Folger SG, Jeng G, Jamieson DJ, Curtis KM. **Treatment of bleeding irregularities in women with copper-containing IUDs: a systematic review.** *Contraception.* 2013;87:549-66.
107. Ronnerdag M, Odland V. **Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use.** *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:716-21.
108. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. **A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena.** *Fertil Steril.* 2012;97:616-22 e1-3.
109. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. **Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years.** *Contraception.* 2002;65:129-32.
110. Arisi E. **Flussi mestruali abbondanti: le raccomandazioni della SIGO.** *Gyneco AOGOI,* 1, 18. 2007.
111. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. **Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature.** *Contraception.* 2011;84:465-77.
112. Grimes DA. **Intrauterine devices and infertility: sifting through the evidence.** *Lancet.* 2001;358:6-7.
113. Sivin I, Stern J, Diaz S, et al. **Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices.** *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1208-13.
114. Hess T, Stepanow B, Knopp MV. **Safety of intrauterine contraceptive devices during MR imaging.** *Eur Radiol.* 1996;6:66-8.

115. Mark AS, Hricak H. **Intrauterine contraceptive devices: MR imaging.** Radiology. 1987;162:311-4.
116. Pasquale SA, Russer TJ, Foldes R, Mezrich RS. **Lack of interaction between magnetic resonance imaging and the copper-T380A IUD.** Contraception. 1997;55:169-73.
117. Shellock FG. **New metallic implant used for permanent contraception in women: evaluation of MR safety.** AJR Am J Roentgenol. 2002;178:1513-6.
118. Zieman M, Kanal E. **Copper T 380A IUD and magnetic resonance imaging.** Contraception. 2007;75:93-5.
119. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. **Clinical Guidance. Drug Interactions with hormonal Contraception.** Clinical Effectiveness Unit. January. 2011.



cod. 85659376