

# PILLOLA ANTICONCEZIONALE: Guida alla corretta prescrizione

*Gli estroprogestinici orali sono una forma di contraccezione diffusamente utilizzata. La progressiva diminuzione negli anni del contenuto di estrogeno e progestinico ha contribuito alla riduzione di effetti avversi e delle complicanze cardiovascolari. Come risultato questi farmaci sono un metodo anticoncezionale sicuro per diverse donne. In passato l' FDA (Food and Drug Administration) poneva come limiti di età di utilizzo dei contraccettivi 35 anni per donne fumatrici e 40 anni per le non fumatrici. Nel 1989 tale limitazione è stata rimossa e pertanto l'utilizzo di questi farmaci può essere applicato a tutte le donne con una personalizzazione della prescrizione fino all'età perimenopausale. Con queste premesse il Medico di Medicina Generale può avere un ruolo centrale e consapevole nell'educazione, counseling e scelta del contraccettivo. Questo articolo si occuperà di proporre una revisione sull'uso di estroprogestinici includendo aspetti di farmacologia, indicazioni, controindicazioni ed efficacia. Buona lettura!*

**ATTENZIONE!!!** Per essere meglio identificabili nel testo le principali molecole ormonali verranno evidenziate con il colore **verde**

## COME FUNZIONANO?

I contraccettivi orali agiscono principalmente tramite l'**inibizione delle gonatropine ipofisarie (FSH,LH) impedendo l'ovulazione**. Questo fondamentale meccanismo è dovuto in gran parte all'azione del progestinico. L'estrogeno contenuto nella pillola contribuisce anche'esso al blocco dell'ovulazione ma

ha la fondamentale azione di regolarizzare il ciclo mestruale.

## **Farmacologia: un'utile arma per il medico che deve scegliere quale ormone prescrivere**

### **Estrogeni**

Nel 1938 si scoprì che l'aggiunta di un gruppo etinile all'Estradiolo era in grado di creare un composto attivo per OS con un drammatico aumento della potenza estrogenica. Questa formulazione, nota come **Etinil-estradiolo**, rappresenta l'estrogeno largamente piú utilizzato nei contraccettivi orali. A seguire è iniziata la ricerca sui cosiddetti "estrogeni naturali" come l'**Estradiolo-valerato** (un estere del 17B-estradiolo naturale umano) e l'**Estradiolo-micronizzato**. Secondo alcuni studi in corso gli estrogeni naturali sono in grado di indurre minor sintesi di proteine a livello epatico, quali SHBG (Sexual Hormon Biding Globulin), angiotensinogeno e fattori coinvolti nel processo della coagulazione oltre ad avere una minore interferenza sulla sintesi lipidica rispetto all'Etinil-estradiolo. Queste formulazioni, presenti principalmente in Italia in combinazione con Dienogest e Nomegestrolo, pare siano particolarmente adatte sopra i 35 anni, mano a mano che il rischio cardiovascolare tende ad aumentare.

### **Progestinici**

Presto la procedura descritta in precedenza per gli Estrogeni fu eseguita anche sul Testosterone dove la sostituzione etinilica diede origine all'Etisterone, base di partenza per l'ottenimento di altre molecole. La successiva rimozione di un carbonio (C-19) all'Etisterone infatti si è rivelata in grado di cambiare la sua forma da androgeno a progestinico. Questa scoperta diede origine alla classe piú famosa dei progestinici tra i quali anche il noto **Levonorgestrel** (II generazione). Tutti questi progestinici testosterone-derivati sono in grado

di legarsi ai recettori degli androgeni manifestando quindi una **attività androgenica residua che va tenuta in considerazione soprattutto in donne con pelle molto grassa, acne, irsutismo o dislipidemie nelle quali possono peggiorarne il quadro clinico.**

### **III GENERAZIONE**

Altri progestinici con minor effetto androgenico sono poi stati sviluppati in seguito e rientrano nella **terza generazione (es. Desogestrel, Gestodene)** (VEDI TAB 2). E' comunque importante sottolineare come **gli effetti "benefici"** di questa generazione siano **controbilanciati da un verosimile aumentato effetto trombofilico** (discorso analogo per il Drospirenone, vedi paragrafo seguente).

### **NON CLASSIFICATI**

**Drospirenone:** in questo momento rappresenta uno tra i progestinici **piú utilizzati al mondo. Particolarmente prescritto per la sua buona azione antiandrogenica ma soprattutto per la sua debole azione antimineralcorticoide, dovuta alla molecola di origine, lo spironolattone. Questa sua caratteristica aiuterebbe a contrastare la ritenzione idrica, motivo per cui risulta particolarmente apprezzato soprattutto da parte di giovani donne, la cui compliance appare molto buona.**

**Ciproterone-acetato:** "Gold Standard" nella terapia estroprogestinica utilizzata nelle pazienti con **iperandrogenismo** (es.ovaio policistico). Il Ciproterone acetato é l' ormone con la **migliore attività anti-androgenica** e una collaterale attività progestinica. L' associazione dell' estrogeno massimalizza l'effetto anti-androgenico poiché causa l'aumento delle SHBG circolanti le quali legano a loro volta gli androgeni impedendone il legame con i recettori. In questo modo l'estrogeno è in grado di potenziare l'azione del Ciproterone acetato. Nella formulazione in commercio lo

troviamo associato all'Etinilestradiolo nel dosaggio di 0,035 mg, e **deve essere prescritto alle pazienti che presentano malattie dermatologiche androgeno-dipendenti** (acne, alopecia androgenica, irsutismo ecc). Questa pillola usata per la contraccezione è Off-label.

**Dienogest**: uno dei progestinici piú recenti, derivato del Nortestosterone e sostanzialmente **privo di attività androgenica ma anzi dotato di attività antiandrogenica** pari a circa 1/3 di quella del Ciproterone Acetato. Ha dimostrato inoltre un importante effetto progestinico sull'endometrio motivo per cui ha anche indicazione, non associato all'estrogeno, per l'endometriosi. L'efficacia nel trattamento dell'endometriosi dipenderebbe infatti dalla capacità del Dienogest di creare un ambiente ipoestrogenico ed iperprogestinico che provoca prima la decidualizzazione del tessuto endometriale ectopico e successivamente, prolungando il trattamento, l'atrofia delle lesioni.

**Nomegestrolo**: derivato dal 17-idrossi-progesterone è un progestinico di sintesi con elevata potenza progestinica e discreta attività anti-androgenica.

**Level of androgenic activity of progestins in contraceptive pills**

Level of activity	Androgenic brand name(s)
High	Norgestrel
	Levonorgestrel
Middle	Norethindrone
	Norethindrone acetate
Low	Ethinodiol
	Norgestimate
	Desogestrel
	Drospirenone
	Dienogest

TAB 1

### Classification of progestins used in combined oral contraceptive pills

<b>First generation</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Norethindrone acetate</li><li>▪ Ethynodiol diacetate</li><li>▪ Lynestrenol</li><li>▪ Norethynodrel</li></ul>
<b>Second generation</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ dl-Norgestrel</li><li>▪ Levonorgestrel</li></ul>
<b>Third generation</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Desogestrel</li><li>▪ Gestodene</li><li>▪ Norgestimate</li></ul>
<b>Unclassified</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Drospirenone</li><li>▪ Cyproterone acetate</li></ul>

TAB 2

## EFFICACIA

La dimenticata assunzione delle dosi di estroprogestinici, in particolare se successiva al periodo di intervallo o al placebo, é una comune causa di fallimento della contraccezione. Se una **singola dose è stata saltata, la pillola dimenticata va assunta appena possibile e quella seguente va assunta regolarmente come da precedente programma, alla medesima ora, anche se questo volesse dire assumere due pillole in uno stesso giorno o contemporaneamente.** Come linea generale da seguire se la **pillola dimenticata** viene assunta **entro le 12 ore** dall'orario programmato la sicurezza contraccettiva non viene inficiata, se invece viene assunta **dopo le 12 ore la potenza contraccettiva tende ad essere ridotta** anche se statisticamente il rischio di gravidanza per una singola pillola dimenticata risulta molto basso. **Fondamentale invece la contraccezione di barriera aggiuntiva nel momento in cui 2 o più pillole siano state dimenticate soprattutto se consecutivamente.**

Di seguito si riportano a titolo esemplificativo due esempi di gestione della pillola in caso di scorretta assunzione, trascritti dai bugiardini di due tra le più famose pillole

anticoncezionali.

## Pillola monofasica

**Dimenticanza giorni 1-7:** Se la donna ha avuto rapporti sessuali non protetti nel corso della settimana precedente alla dimenticanza il rischio di rimanere incinta è aumentato. Se invece non ha avuto rapporti nella settimana precedente deve assumere la compressa dimenticata, usare un metodo contraccettivo di barriera per i 7 giorni seguenti e terminare il blister.

**Dimenticanza giorni 8-14:** La donna deve assumere la compressa dimenticata e finire il blister

**Dimenticanza giorni 15-24:** Si hanno 2 opzioni valide:

1. Assumere compressa dimenticata, terminare le compresse attive, buttare le compresse placebo ed iniziare un nuovo blister
2. Smettere di assumere le compresse attive, assumere direttamente le compresse placebo e riprendere un nuovo blister

## Pillola multifasica (es. quadrifasica di 28 giorni)

**Dimenticanza giorni 1-9:** Se la donna ha avuto rapporti nel corso della settimana precedente, si è a rischio di gravidanza. Se non si hanno avuto rapporti nella settimana precedente, prendere la compressa dimenticata, proseguire con la compressa seguente come di consueto e utilizzare un metodo contraccettivo di barriera per i successivi 9 giorni.

**Dimenticanza giorni 10-17:** Prendere la compressa dimenticata, proseguire con la compressa seguente come di consueto e utilizzare un metodo contraccettivo di barriera per i successivi 9 giorni.

**Dimenticanza giorni 18-24:** non assumere la compressa dimenticata, iniziare immediatamente nuova confezione,

utilizzare un metodo di barriera per i successivi 9 giorni.

**Dimenticanza giorni 25-26:** assumere compressa dimenticata e proseguire con la compressa seguente come di consueto e non è necessario adottare misure contraccettive aggiuntive.

**Dimenticanza giorni 27-28:** scartare compressa dimenticata e continuare assunzione compresse come al solito. Non è necessario adottare misure contraccettive aggiuntive.

**NB:** Se una paziente assume due pillole in un giorno per errore, deve continuare la sua normale posologia senza saltare un giorno, finirà la confezione semplicemente un giorno prima.

### Quando è necessaria la contraccezione d'emergenza?

Secondo la WHO (World Health Organization) la contraccezione di emergenza può essere utilizzata a seguito di un rapporto a rischio nei seguenti casi:

- Sono state dimenticate 3 o più pillole estroprogestiniche consecutivamente
- Pillola progestinica (mini-pillola) assunta più di 3 ore in ritardo rispetto al normale orario di assunzione
- Pillole contenente Desogestrel assunte con più di 12 ore di ritardo rispetto al normale orario di assunzione

**ATTENZIONE!!!** La cosiddetta “pillola del giorno dopo” o “pillola di emergenza” agisce bloccando l'ovulazione, questo significa che se l'ovulazione è già avvenuta, la pillola anche se presa immediatamente dopo il rapporto non ha efficacia, e soprattutto non è in grado di impedire l'annidamento dell'ovulo eventualmente fecondato.

**NB:** in questo articolo non verrà ulteriormente trattata la contraccezione d'emergenza.

# ESAMI PRE ASSUNZIONE

La contraccezione ormonale può essere prescritta in modo sicuro dopo una attenta raccolta anamnestica e dopo la misurazione della pressione arteriosa. Ulteriori indagini ematochimici, esame della mammella, pap test e screening per malattie sessualmente trasmissibili sono considerati **NON necessari** secondo l' American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), la World Health Organization (WHO), e la Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). La **documentazione del BMI è altresì un parametro importante** prima di iniziare la contraccezione poiché le donne obese sono considerato a rischio maggiore per lo sviluppo di trombosi venosa profonda.

**NB: Non** è necessario alcun tipo di esame di follow-up durante l'assunzione della pillola

## CRITERI ELIGIBILITA'

Cliccando sulla seguente immagine è possibile ingrandire lo schema riassuntivo della WHO del 2016 per i criteri di eligibilità all'assunzione di estroprogestinici.

2016 WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: Quick Reference Chart for Category 3 and 4  
to initiate or continue use of combined oral contraceptives (COCs), depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA), progestin-only implants, copper intrauterine device (Cu-IUD), levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS)

CONDITION	Sub-condition	COC	DMPA	Implants	Cu-IUD	LNG-IUS
Pregnancy		NA	NA	NA		
Breastfeeding	Less than 6 weeks postpartum					
	≥ 6 weeks to < 6 months postpartum				See I.	See I.
	≥ 6 months postpartum					
Postpartum not breastfeeding	< 21 days				See I.	See I.
	< 21 days with other risk factors for VTE*					
	≥ 21 to 42 days with other risk factors for VTE*					
Postpartum timing of insertion	≥ 48 hours to less than 4 weeks	See I.	See I.	See I.		
	Puerperal sepsis					
Postabortion (immediate post-septic)						
Smoking	Age ≥ 35 years, < 15 cigarettes/day					
	Age ≥ 35 years, ≥ 15 cigarettes/day					
Multiple risk factors for cardiovascular disease						
Hypertension (BP = blood pressure)	History of (where BP cannot be evaluated) BP is controlled and can be evaluated					
	Elevated BP (systolic 140-159 or diastolic 90-99)					
	Elevated BP (systolic ≥ 160 or diastolic ≥ 100)					
	Vascular disease					
Deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)	History of DVT/PE					
	Acute DVT/PE					
	DVT/PE, established on anticoagulant therapy					
	Major surgery with prolonged immobilization					
Known thrombotic mutations						
Ischemic heart disease (current or history of)				I C		I C
Stroke (history of)				I C		
Complicated valvular heart disease						
Systemic lupus erythematosus	Positive or unknown antiphospholipid antibodies					
	Severe thrombocytopenia		I C		I C	
Headaches	Migraine without aura (age < 35 years)	I C				
	Migraine without aura (age ≥ 35 years)	I C				
	Migraines with aura (at any age)		I C	I C		I C
Unexplained vaginal bleeding (prior to evaluation)					I C	I C
Gestational trophoblastic disease	Progressing or undetectable β-hCG levels					
	Permanently elevated β-hCG levels or malignant disease					
Cancers	Cervical (awaiting treatment)				I C	I C
	Endometrial				I C	I C
	Ovarian				I C	I C
Breast disease	Current cancer					
	Past w/ no evidence of current disease for 5 yrs					
Uterine distortion (due to fibroids or anatomical abnormality)						
STIs/STD	Current purulent cervicitis, chlamydia, gonorrhoea				I C	I C
	Current pelvic inflammatory disease (PID)				I C	I C
	Very high individual risk of exposure to STIs				I C	I C
Pelvic tuberculosis					I C	I C
Diabetes	Nephropathy/nephropathy/neuropathy					
	Diabetes for > 20 years					
Symptomatic gall bladder disease (current or medically treated)						
Cholelithiasis (history of related to oral contraceptives)						
Hepatitis (acute or flare)		I C				
Cirrhosis (severe)						
Liver tumors (hepatocellular adenoma and malignant hepatoma)						
AIDS	No antiretroviral (ARV) therapy	See II.	See II.	See II.	I C	I C
	Not improved on ARV therapy				I C	I C
Drug interactions	Ritampirin or rifabutin					
	Anticoagulant therapy**					

Adapted from: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition. Geneva: World Health Organization, 2015. Available [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/en/index.html)

This chart shows a complete list of all conditions classified by WHO as Category 3 and 4. Characteristics, conditions and/or timing that are Category 1 or 2 for all methods are not included in this chart (e.g., menarche to < 18 years, being nulliparous, obesity, high risk of HIV or HIV-infected, < 48 hours and more than 4 weeks postpartum).



Il CDC (Centers for Disease Control ) nel 2016 ha modificato le tavole della WHO per i criteri di eligibilità alla contraccezione. Su questa base, alcune delle **condizioni che rendono inaccettabile il rischio** di salute legato all'assunzione di estroprogestinici includono:

- Etá  $\geq 35$  anni e fumatrice di  $\geq 15$  sigarette al giorno
- Multipli fattori di rischio per patologie cardiovascolari (etá avanzata, fumo, diabete, ipertensione)
- Ipertensione sistolica  $\geq 160$  mmHg o diastolica  $\geq 100$  mmHg
- Tromboembolismo venoso
- Mutazioni trombogeneiche note
- Ischemie miocardiche note
- Storia di stroke
- Patologie valvolari cardiache, ipertensione polmonare, alto rischio di fibrillazione atriale, storia di endocardite batterica (anche subacuta)
- LES
- Emicrania con aura (ogni etá)
- Cancro alla mammella
- Cirrosi
- Adenoma epatocellulare o epatoma maligno

## INTERAZIONI

L'Etinil-estradiolo è assorbito senza subire modificazioni per circa il 40-50%. La porzione rimanente attraversa un significativo metabolismo nella parete intestinale ed a seguire nel fegato, principalmente tramite il citocromo P450-3A4. Una parte di Etinil-estradiolo viene poi coniugato ed escreto tramite la bile. I batteri della flora intestinale sono in grado di deconiugare i metaboliti tramite l'estradiolo-beta-glucorinidasi, rilasciando l'Etinilestradiolo in forma attiva per il riassorbimento nell'intestino attraverso un **meccanismo enteropatico**. I Progestinici al contrario sono molto ben assorbiti, con

assenza di metabolismo intestinale di parete e minor metabolismo di primo passaggio epatico.

**Alcuni antibiotici possono ridurre la quantità di flora batterica intestinale coinvolta nell'idrolisi degli estrogeni coniugati nel tratto gastrointestinale riducendone potenzialmente l'efficacia contraccettiva.**

L'American College of Obstetricians and Gynecologist ha tuttavia concluso che tetraciclina, doxiciclina, ampicillina, metronidazolo, fluconazolo e fluorochinoloni non interferiscono con i livelli di ormone nelle donne che assumono estroprogestinici orali.

Il metabolismo dei contraccettivi orali è **poi accelerato** da qualsiasi farmaco che aumenti l'attività degli enzimi microsomiali epatici come gabapentin, levetiracetam, lamotrigina, fenitoina, carbamazepina, topiramato. **L'unico antibiotico** per cui è stata accertata una **riduzione evidente dei livelli ormonali** di farmaco è la **rifampicina**, discorso analogo per la **griseofulvina**.

L'effetto opposto è caratterizzato dagli inibitori degli enzimi microsomiali/citocromi epatici. Questi farmaci (macrolidi, levofloxacina, fluconazolo, amiodarone ecc) assieme al succo di pompelmo, aumenterebbero i livelli ormonali nel sangue, ma gli effetti sull'efficacia della contraccezione sembrano ininfluenti non apparendo altrettanto chiari.

**Per tutti questi motivi è comunque importante informare le donne in terapia antibiotica della possibili interazioni (epatiche-intestinali).**

# PREPARAZIONI DISPONIBILI

Ci sono due diversi tipi di contraccettivi orali:

## 1) Pillole combinate che contengono estrogeni e progestinici

Le pillole combinate possono essere **monofasiche** o **multifasiche**. Le prime contengono la stessa dose di estrogeno e progestinico in tutte le 21/24 pillole attive mentre le seconde contengono dosi variabili di progestinici ed estrogeni nei giorni 21/24 con lo scopo di ridurre il carico totale ormonale durante il mese e dare una maggiore naturalezza al ciclo mimando quello fisiologico. In realtà queste preparazioni, a parità di molecole usate, non hanno dimostrato importanti vantaggi rispetto alle formulazioni monofasiche. Alcune pillole hanno pause ridotte (es. 24 giorni di farmaco attivo e 4 di pausa) avrebbero minori effetti avversi, ridotta follicologenesi e maggiore sicurezza contraccettiva.

## 2) Pillole solo progestiniche (anche chiamate "mini-pillole")

Le pillole solo progestiniche, che sono associate a maggior rischio di spotting intermestruale rispetto alle combinazioni, sono raramente prescritte al di fuori dell'allattamento o per particolari fattori di rischio che escludono l'uso di estrogeni. Di seguito si riportano alcune condizioni in cui l'utilizzo del solo progestinico è da preferire:

### Conditions in which a progestin-only contraceptive may be desirable

Migraine headaches
Age over 35 years and smoker or obese
History of thromboembolic disease
Cardiac disease, especially coronary artery disease or heart failure
Cerebrovascular disease
Early postpartum period
Hypertension with vascular disease or older than 35 years of age
Systemic lupus erythematosus with vascular disease, nephritis, or antiphospholipid antibodies
Hypertriglyceridemia

## Pillola in continuo?

Sono disponibili in commercio pillole che possono essere assunte in continuo per 2-3 mesi con ampio beneficio per i sintomi premenstruali e mestruali, i quali risulterebbero notevolmente diminuiti. Nei primi mesi è possibile la presenza di spotting, effetto avverso che tende a diminuire con l'assunzione nel tempo. In Italia una delle principali pillole commercializzate è quella contenente Levonorgestrel/Etinilestradiolo.

## EFFETTI AVVERSI

I rischi e gli effetti avversi degli estroprogestinici sono influenzati dal tipo di molecola, dalla dose e dalla via di somministrazione.

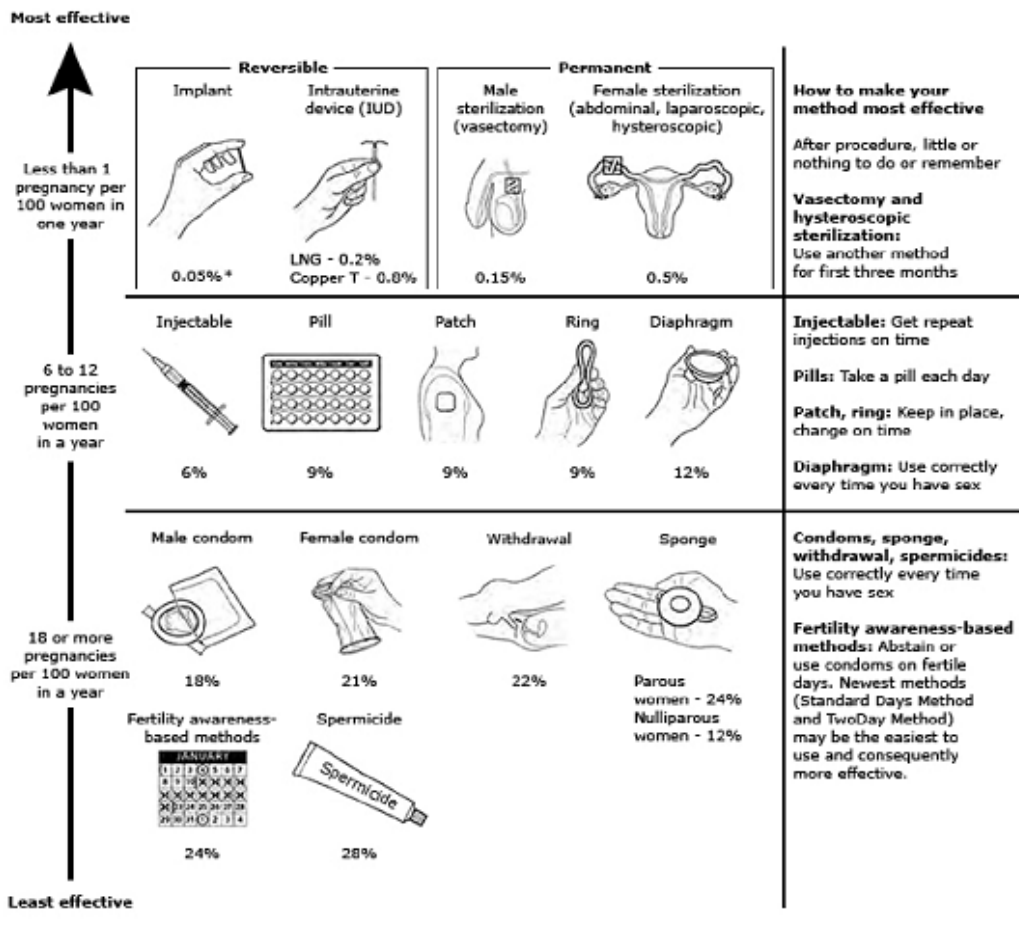
- Basse dosi di estrogeni sono associati a ridotto rischio di tromboembolismo e minori effetti collaterali estrogeno-correlati come nausea, gonfiore, tensione mammaria. Al contrario ridurre troppo la dose di estrogeni per pillola (10-20 mcg) si può associare a problemi di sanguinamento. Indipendentemente dalla formulazione il principale rischio di sanguinamento e spotting si riscontra nel primo trimestre e va poi a decrescere.
- Diversi studi indicano come l'**aumento di peso** in realtà sia molto limitato se non irrilevante. Secondo alcuni studi il picco ormonale potrebbe influenzare

parzialmente il senso di fame mimando quello che si verifica durante l'ovulazione che dal punto di vista evolutivo spingeva la donna a nutrirsi maggiormente nel momento in cui la gravidanza era piú probabile e la necessità di cibo maggiore.

- Esiste un'associazione con l'**infarto miocardico**. Tuttavia essendo l'IM un evento estremamente raro in donne sane in età riproduttiva, il raddoppiamento del rischio categorizza comunque l'evento come a bassa incidenza.
- Un aumentato rischio nell'incidenza di **trombosi venose** è dimostrato sia con alte che basse dosi di estrogeni. Nonostante la riduzione ormonale ne abbia migliorato la sicurezza e gli effetti avversi, il rischio di TVP è stato ridotto ma non eliminato. Il **rischio è influenzato da età, peso, stato trombofilico e tipo di progestinico usato (generazioni piú recenti hanno un rischio maggiore)**. Nonostante ciò il **rischio** di tromboembolismo in donne sane è **molto basso** ed è di molto inferiore a quello associato ad una gravidanza inattesa.
- **Il rischio di tumore ovarico o endometriale è ridotto** con l'uso di estroprogestinici. Il rischio di **tumore alla cervice appare aumentato** forse anche legato alle abitudini sessuali, mentre i **dati sul tumore della mammella non sono univoci**.
- Secondo la WHO e la ACOG donne con storia di **emicrania** che assumono estroprogestinici sono a **rischio aumentato per tromboembolismo cerebrale**; inoltre il rapporto rischio/beneficio non è vantaggioso in donne con età superiore a 35 anni ed emicrania. Infine donne con emicrania + aura o sintomi focali di ogni età non dovrebbero assumere estroprogestinici poiché il rischio è considerato inaccettabile.

# CURIOSITA'

## Comparing effectiveness of contraceptive methods



**NB:** Il profilattico risulta comunque il principale presidio in grado di proteggere dalle malattie sessualmente trasmissibili, indipendentemente dalla contraccezione.

*Un ringraziamento speciale al Consultorio di Novara ed alla Dott.ssa Maria Rosa Cerini (specialista in Ginecologia), la quale ha contribuito alla revisione di questo articolo in nome della sinergia tra specialisti e medici di medicina generale, preziosi alleati per la gestione e la cura ottimale del paziente.*

## BIBLIOGRAFIA

**AUTORE**

**DANIELE ANGIONI**