

Opzioni farmacologiche per l'endometriosi

Lino Del Pup

SOC Oncologia Ginecologica
Istituto Nazionale Tumori
Centro di Riferimento Oncologico
Aviano (PN)

L'endometriosi è spesso sottodiagnosticata, soprattutto perché i sintomi possono essere aspecifici e la diagnosi differenziale risulta difficoltosa. Obiettivo della terapia medica, oltre ad alleviare la sintomatologia, è creare un ambiente ipoestrogenico, per tentare di impedire la crescita o la ricomparsa clinica della malattia. Le diverse opzioni vanno utilizzate in modo razionale basandosi sulle evidenze e sulla tollerabilità misurata in ciascuna paziente

L'endometriosi è una patologia che coinvolge globalmente la salute femminile, con effetti psicofisici spesso debilitanti. Pur interessando 150 milioni di donne nel mondo, di cui 14 milioni in Europa e 3 milioni in Italia, l'endometriosi è un problema sociosanitario poco percepito e spesso sottodiagnosticato.

Su queste basi anche il Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha avviato nei primi mesi del 2009 una campagna di comunicazione rivolta alla popolazione femminile per favorire una conoscenza maggiore dei sintomi dell'endometriosi e stimolare le donne a ricorrere al proprio medico di famiglia.

È evidente, quindi, la necessità di una diagnosi precoce e di un trattamento adeguato per migliorare

la qualità della vita, ridurre il rischio di sequele e complicanze, la malattia aderenziale pelvica, l'infertilità.

Inquadramento

Molti sintomi di tipo ginecologico, unitamente a quelli urologici e colon-proctologici, possono indicare la presenza dell'endometriosi; spesso però la sintomatologia è aspecifica, per cui la diagnosi differenziale è difficoltosa, specie quando coesistono eziologie diverse (tabella 1).

I principali criteri diagnostico-differenziali anamnestici che permettono di porre come prioritaria l'ipotesi diagnostica dell'endometriosi sono la periodica ricorrenza dei sintomi al mestruo, il loro aggravarsi nel tempo, l'associarsi di più

sintomi predittivi e il beneficio sintomatico in corso di contraccettione ormonale.

L'endometriosi è rara in età adolescenziale e la probabilità di riscontrarla aumenta con l'età all'interno del periodo della vita fertile, poi cala drasticamente alla menopausa. I caratteri obiettivi che maggiormente predicono l'endometriosi sono la nodularità dei legamenti utero-sacrali, l'infiltrazione del setto rettovaginale e la dolorabilità del fornice posteriore.

L'ecografia transvaginale è predittiva se rileva un endometrioma, ma non permette di escludere la presenza di microfocolai di infiltrazione peritoneali profondi o intestinali.

Il ruolo del Ca 125 come indagine di screening e di diagnostica è molto limitato.

La laparoscopia è la metodica diagnostica più accurata, ma è limitata dal fatto di essere una procedura invasiva e, se pur minimamente, rischiosa. Inoltre, vi è poca correlazione tra l'entità dei sintomi e l'evidenza laparoscopica.

Infine il trattamento chirurgico dei casi lievi, che si riscontrano spesso anche come reperto occasionale, è di dubbia efficacia. Non vi sono studi randomizzati di confronto dell'efficacia terapeutica tra laparoscopia e terapie mediche. Le terapie mediche si prestano maggiormente ad essere usate dopo la diagnosi, per averne altri benefici, come per esempio la contraccettione, e per mantenere silente il più a lungo possibile l'endometriosi.

Tabella 1

Sintomi di presentazione dell'endometriosi e principali diagnosi differenziali

Sintomo	Diagnosi differenziale
Dismenorrea	Disturbi psicogeni, adenomiosi, malformazioni uterine
Dispareunia	Problemi psico-sessuali, vaginiti, ipoestrogenismo
Disuria	Flogosi delle vie urinarie, neoplasie urinarie
Dolore all'alvo	Stipsi, ragadi anali
Dolore addominale cronico	Colon irritabile, dolore neuropatico, aderenze
Lombalgie croniche	Problemi ortopedici
Masse annessiali	Cisti o neoplasie ovariche, salpingiti
Infertilità	Fattori ovulatori, tubarici flogistici o chirurgici, seminali, altre cause

Terapie mediche

Le classiche terapie mediche hanno il fine di creare un ambiente ipoestrogenico, per tentare di impedire la crescita o la ricomparsa clinica dell'endometriosi, oppure di indurre una pseudo-deciduallizzazione endometriale.

Gli studi randomizzati comparativi non sono molti e rilevano un'efficacia sostanzialmente sovrappo-

nibile dei vari farmaci nel ridurre il dolore pelvico.

I principali criteri di scelta sono quindi la tollerabilità, il basso impatto endocrino-metabolico, il bisogno di contraccezione o al contrario il desiderio di concepire, la compliance della paziente, l'effetto sulla massa ossea, il desiderio di effetti androgenici o ipoestrogenici e i costi (tabella 2).

I rischi di tali terapie sono molto bassi e sono principalmente il rischio trombotico degli estroproge-

stinici e il rischio osteoporotico degli analoghi del GnRH.

Il principale limite al loro utilizzo è che non vi è evidenza che sia necessario utilizzare la terapia medica dopo la chirurgia. Questa è la conclusione di un revisione Cochrane, basata però su studi con numerosità ridotta o follow-up troppo brevi.

Considerando che non vi sono dimostrati benefici per la fertilità usando la terapia medica e che la chirurgia può ridurre la riserva follicolare ovarica, è importante non fare perdere

Tabella 2

Farmaci per il trattamento dell'endometriosi

Farmaco	Vantaggi	Effetti collaterali	Casi in cui è di prima scelta
Progestinici (medrossiprogesterone acetato, noretisterone, diidrogesterone)	Non stimolazione da parte dei progestinici Ben tollerato Utilizzabile a lungo termine	Ritenzione idrica, tensione mammaria, nausea, gonfiore, sanguinamento	Bilanciamento dell'iperestrogenismo, desiderio di concepire e nel contempo frenare leggermente la ricrescita dell'endometriosi
Spirale al levonorgestrel	Bassissime dosi di solo progestinico Contraccezione molto efficace Compliance Utilizzabile a lungo termine	Fastidio nell'introduzione, sanguinamento nei primi mesi	Dismenorrea, contraccezione molto efficace, menorragie, adenomiosi, endometriosi del setto retto-vaginale, non necessità di ricordarsi, assunzione non orale
Contraccettivi estroprogestinici combinati	Utili anche come contraccezione Ben tollerati Utilizzabili a lungo termine	Sintomi tipici dei contraccettivi orali (ritenzione idrica, spotting, ecc)	Contraccezione Desiderio di preservare la massa ossea
Analoghi del GnRH (buserelina, goserelina, leuprorelina acetato, nafarelina, triptorelina)	Effetto marcatamente ipoestrogenico (quando necessario)	Effetti di stimolo endocrino iniziale e poi effetti del marcato ipoestrogenismo: sindrome climaterica, osteoporosi, ecc; perciò si limita l'uso a 6 mesi	Soppressione marcata dell'endometriosi, preparazione alla procreazione medicalmente assistita
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine in associazione con una terapia estroprogestinica combinata o con tibolone	L'associazione con una terapia estroprogestinica od ormonale sostitutiva riduce la sindrome climaterica indotta dagli analoghi e, per terapie superiori ai 6 mesi, il rischio di osteoporosi	Nulli o minimi se si bilancia bene l'add-back. L'utilizzo nel lungo termine è limitato prevalentemente dai costi	Mantenimento della soppressione nel medio-lungo termine senza conseguenze dell'ipoestrogenismo
Antiandrogeni (danazolo, gestrinone)	Effetto androgenico (quando necessario). Alternative farmacologiche non tollerate o non utilizzabili	Acne, seborrea, aumento di peso, crampi muscolari, sindrome climaterica (esclusa osteoporosi), perciò si limita l'uso a 6-9 mesi	Sintomi da carenza androgenica, osteoporosi, non accettazione di altri prodotti

tempo prezioso alle pazienti che desiderano concepire con lunghe terapie farmacologiche e operarle preferibilmente in centri, o da parte di operatori, con specifiche competenze per tale tipo di chirurgia.

■ Progestinici

La terapia con progestinici è efficace nel risolvere la sintomatologia dolorosa ed è associata a una minore incidenza di effetti collaterali e a una compliance più elevata rispetto ad altre opzioni. L'efficacia è massima se sono assunti in modo continuativo.

I diversi dosaggi non influenzano i risultati e forse il diidrosterone è meno efficace di altri progestinici più potenti o a maggiore emivita. I progestinici sembrano anche più efficaci della terapia chirurgica conservativa. Il principale limite all'uso sono (anche se minori) effetti collaterali e il limitato o nullo effetto contraccettivo.

Viceversa possono essere usati nelle donne che desiderano non annullare completamente la possibilità di gravidanza.

■ Spirale al levonorgestrel

La spirale che rilascia levonorgestrel è efficace contro la dismenorrea correlata all'endometriosi e/o all'adenomiosi e il dolore pelvico cronico associato all'endometriosi profonda.

Il suo uso dopo chirurgia conservativa per endometriosi sintomatica riduce significativamente il rischio a medio termine di ricorrenza della dismenorrea e aumenta la soddisfazione della paziente.

Questa spirale non determina ipoestrogenismo, divenendo il trattamento di prima scelta nei casi di dolore pelvico cronico associati all'endometriosi in donne che non desiderano una gravidanza. A parte il costo iniziale, è l'opzione più economica nel lungo termine, la più efficace dal punto di vista contraccettivo, la migliore per la compliance e quella con il minore apporto globale di farmaci per l'organismo. Ottima per i dolori causati da adenomiosi.

Il limite principale è il probabile minore effetto inibitorio sui foci endometrioidi lontani dall'utero e il fatto di dovere essere inserita nell'utero.

■ Contraccettivi ormonali combinati

Essi determinano anovulazione, amenorrea, progressiva decidualizzazione e atrofia del tessuto endometriale. Causano una riduzione della quantità di flusso mestruale e hanno effetti positivi sulla sintomatologia algica. Se vengono usati in continuo, facendo la pausa settimanale solo dopo tre o più mesi, il loro effetto inibitorio è più marcato. Il meccanismo d'azione consiste nella soppressione della proliferazione cellulare e nell'aumento dell'apoptosi nel tessuto endometriale ectopico. È probabile anche l'azione di fattori paracrini (TGF-beta e acido retinoico) in associazione al progesterone nel sopprimere le MMPs (matrix metalloproteinasi) e prevenire la crescita di tessuto endometrioidico. Gli effetti collaterali sono quelli tipici degli estroprogestinici (ritenzione idrica, mastodinia, spotting, ecc), ma sono in genere lievi e l'ampia disponibilità di alternative permette di personalizzare il trattamento.

I contraccettivi a basso dosaggio usati senza pausa, o con pausa ogni tre o più mesi, sono l'opzione più pratica e tra le più economiche. Gli estroprogestinici sono di prima scelta nelle donne in cui è stato rimossa una grande quantità di tessuto ovarico e che hanno dovuto subire l'annessiectomia durante la chirurgia per l'endometriosi.

■ Analoghi del GnRH

Essi danno un iniziale stimolo e quindi il blocco dei recettori per il GnRH, con conseguente inibizione della funzione ovarica e ipoestrogenismo. Determinano effetti collaterali di tipo vasomotorio, secchezza vaginale, possibili variazioni d'umore e perdita di massa ossea. È possibile associare un progestinico (add-back therapy) al fine di prevenire la riduzione della massa ossea, ma con potenziali effetti collaterali aggiuntivi

e, se androgenico, con un peggioramento del rischio cardiovascolare.

In alternativa si può associare un estroprogestinico con rapporto estrogeno/progestinico il più basso possibile. L'add-back therapy con un estroprogestinico o con il tibolone è fondamentale nei casi in cui non è stato raggiunto il picco di massa ossea, se vi è storia familiare importante per osteoporosi, fumo di sigaretta, lunghi periodi di immobilizzazione, uso eccessivo di caffè e alcol, utilizzo di farmaci osteopenizzanti o bassa assunzione di calcio (<800 mg/die).

L'utilizzo è limitato dai costi. Nelle pazienti che faranno la fecondazione in vitro, l'uso per alcuni mesi di analoghi prima della procedura di procreazione migliora significativamente la probabilità di gravidanza.

■ Danazolo

È un 17 α etiniltosterone derivato, con effetto di inibizione di enzimi steroidogenetici, che determina atrofia endometriale, blocco del picco preovulatorio di LH e possiede proprietà immunosoppressive.

Ha effetti collaterali dose-dipendenti di tipo androgenico sia di tipo fisico (acne, seborrea, irsutismo, dolori muscolari, ipotrofia mammaria, abbassamento del timbro vocale) sia metabolico (diminuzione del C-HDL e aumento del C-LDL) e talvolta determina incremento delle transaminasi. Per questi motivi è raramente usato, se non quando l'effetto androgenico può essere utile. La paziente va informata della teratogenicità e va associata un'efficace contraccezione.

■ Gestrinone

È un derivato dal 19-nor testosterone, con effetto long-acting. Ha i seguenti effetti: ipotrofia endometriale, inibizione del picco preovulatorio di LH e dei livelli di gonadotropine, ma ha anche possibili effetti collaterali di tipo androgenico. È un farmaco poco usato e anche in questo caso la paziente deve essere accuratamente informata del rischio di teratogenicità.

Trattamenti farmacologici in corso di valutazione

Fra le nuove opzioni farmacologiche per l'endometriosi, ancora sperimentali, vanno segnalati i dispositivi a rilascio locale o rilascio vaginale di danazolo, i modulatori dei recettori per il progesterone, gli inibitori dell'aromatasi e gli inibitori selettivi per la cicloossigenasi-2. Di seguito vengono accennati i principali a scopo puramente conoscitivo, non essendo attualmente utilizzabili, come terapie dell'endometriosi, al di fuori di studi sperimentali.

Danazolo a rilascio endouterino o vaginale

Il sistema intrauterino che rilascia danazolo potrebbe ridurre gli effetti indesiderati sistemici di questa molecola androgenica, che agisce direttamente sul tessuto endometrioso/adenomiosico inibendo la sintesi del DNA e inducendone l'apoptosi. L'uso di danazolo per via vaginale potrebbe essere comunque meglio tollerato rispetto all'uso per via orale.

Modulatori dei recettori per il progesterone (SPRMs)

Il mifepristone o RU-486 è un modulatore selettivo del recettore del progesterone (SPRMs), che promuove il legame fra i recettori del progesterone e di DNA degli elementi di risposta, con diversa capacità di alterare l'espressione genica in base al dosaggio. Fa parte dei cosiddetti mesoprogestini o ligandi tipo II del recettore progestinico, che si comportano da deboli agonisti o antagonisti progestinici.

RU-486, a dosi da antagonista fra i 50 mg e i 100 mg, può determinare effetti collaterali vasomotori, affaticamento, nausea e alterazioni transitorie dei valori delle transaminasi. Può essere utile nell'endometriosi, in quanto determina una degenerazione periarteriolare delle arterie endometriali spiraliformi con conseguente atrofia endometriale.

Il mesoprogesterone J867 (asoprisnil) può ridurre l'endometriosi in studi in vitro e i risultati clinici ini-

ziali hanno suggerito l'efficacia nel ridurre il dolore con minimi effetti collaterali.

Inibitori dell'aromatasi

L'enzima aromatasi non è espresso nell'endometrio normale ed è stimolato dalla prostaglandina E2 (PGE2). La risultante produzione estrogenica stimola a sua volta la produzione di ulteriore PG2 facendo aumentare ancora di più il livello estrogenico. Gli inibitori dell'aromatasi sono stati testati in topi affetti da endometriosi con buoni successi. È necessario eseguire studi clinici più ampi per determinare la loro efficacia e sicurezza, in particolare per il rischio osteoporotico e probabilmente anche cardiovascolare.

Inibitori selettivi della cicloossigenasi-2

La cicloossigenasi (COX) è una proteina enzimatica, coinvolta nella sintesi delle PGE2. I COX-2 inibitori riducono il dolore pelvico (dismenorrea, dispareunia e dolore pelvico cronico) associati all'endometriosi e tendono anche ad inibire l'aromatasi. Non vi sono invece evidenze sull'efficacia dei FANS.

Conclusioni

I trattamenti farmacologici classici per l'endometriosi, come i progestinici, i dispositivi intrauterini contenenti levonorgestrel e la pillola sono efficaci quanto gli analoghi del GnRH e possono essere usati nel lungo termine. Il trattamento medico, con o senza la chirurgia, può ridurre le ricorrenze dei sintomi, ma la reale efficacia nel ridurre il tessuto endometrioso è controversa e deve essere ulteriormente valutata da studi clinici controllati: non vengono eliminate le cause primarie dell'endometriosi ed entro 5 anni il 20-50% delle donne presentano comunque recidive.

La terapia post-operatoria è appropriata negli stadi di malattia medio-gravi, mentre non vi sono prove di efficacia nei casi lievi. Circa una donna su 5-10 ha l'endometriosi, ma non necessariamente sarà sintomati-

ca o infertile e pertanto, in assenza di sintomi, non è necessario trattare. Nei casi che necessitano di un trattamento merita di essere maggiormente ricordata la spirale intrauterina al levonorgestrel per i suoi diversi vantaggi rispetto ai metodi alternativi. Nella gran parte dei casi i contraccettivi ormonali combinati a bassissimo dosaggio estrogenico usati in modo continuativo sono preferibili rispetto ai soli progestinici. Gli analoghi del GnRH per 3-6 mesi dopo chirurgia sono di prima scelta come preparazione alle tecniche di procreazione medico assistita.

In futuro saranno disponibili farmaci innovativi, ma al momento è necessario usare quelli disponibili in modo più razionale basandosi sulle evidenze, sulle necessità ulteriori rispetto al controllo dell'endometriosi e sulla tollerabilità rilevata in ciascuna paziente.

BIBLIOGRAFIA

- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268-79.
- Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU et al. Antiproliferative effects of progesterone antagonist and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 2000; 65: 741-51.
- DeManno D et al. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids* 2003; 68: 1019-32.
- Farquar C. Endometriosis. *BMJ* 2007; 334: 249-53.
- Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 595-606.
- Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R et al. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426-9.
- Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999; 60: 173-5.
- Madauss KP et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Molecular Endocrinology* 2007; 21:1066-81.
- Ortiz DD. Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician* 2008; 77: 1535-42.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of Endometriosis 2006 (Guideline n. 24). www.rcog.org.uk.
- www.endometriosis.org.