

# CONTRACCEZIONE ORMONALE ED ENDOMETRIOSI

Renato Seracchioli, Paola Pollastri, Francesca Govoni, Linda Manuzzi

Centro di Endoscopia Pelvica e Chirurgia Mini-Invasiva Ginecologica.  
Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Policlinico S. Orsola-Malpighi. Università di Bologna.

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Renato Seracchioli  
Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Policlinico S. Orsola-Malpighi. Università di Bologna  
Via Massarenti 13 - 40138 Bologna  
tel: +39 51 6363944; fax: +39 51 6360892; e-mail: seracchioli@orsola-malpighi.med.unibo.it

## ABSTRACT

Endometriosis is a disease that almost always involves women in fertile age and that has a detrimental effect on the quality of life of the patients. Pelvic pain represents with infertility the main symptom of endometriosis.

The aim of endometriosis treatment is to remove ectopic endometrium implants. It can be achieved only by surgery.

Endometriosis medical therapy only improves symptoms but does not resolve the disease and when it is stopped endometriosis usually recurs.

All the medical treatments suitable for pelvic pain associated to endometriosis have the same efficacy, nevertheless the most important part of them presents significative side effects that prevent their long-term use.

In patients with pelvic pain due to endometriosis that need long-term medical therapy, estrogen-progestins, often in association with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, at the moment are considered the first-line treatment for efficacy, risks and side effects incidence.

**Key words:** *endometriosis, pelvic pain, estrogen-progestins.*

## RIASSUNTO

L'endometriosi è una condizione patologica fortemente invalidante che colpisce quasi esclusivamente le donne in età feconda. I due principali risvolti clinici sono il dolore pelvico e la sterilità. L'obiettivo del trattamento dell'endometriosi è la rimozione di tutti i focolai di endometrio ectopico, ottenibile solo chirurgicamente.

La terapia medica dell'endometriosi è esclusivamente sintomatica e non curativa e alla sua sospensione la malattia riprende di regola il suo decorso. Tutti i farmaci utilizzabili per il trattamento del dolore pelvico da endometriosi presentano uguale efficacia terapeutica, tuttavia i più sono gravati da significativi effetti collaterali che ne impediscono un impiego prolungato.

Attualmente nelle pazienti sintomatiche affette da endometriosi in cui sia indicato un trattamento medico a lungo termine gli estrogen-progestinici, spesso associati agli antinfiammatori non steroidei, sono ritenuti i farmaci di prima scelta per efficacia, rischi ed incidenza di effetti collaterali.

**Parole chiave:** *endometriosi, dolore pelvico, estrogen-progestinici.*

## INTRODUZIONE

L'endometriosi è una condizione patologica caratterizzata dalla disseminazione e dalla crescita di tessuto endometriale in sedi anomale o dall'insorgenza di tessuto endometriale, per un processo di metaplasia, al di fuori della sede abituale.

L'endometrio ectopico risente, al pari della normale mucosa uterina, degli stimoli derivanti dagli ormoni ovarici, in particolare gli estrogeni, ed assume quindi atteggiamenti proliferativi e funzionali simili a quelli che si verificano nell'endometrio normale.

L'endometriosi è perciò una malattia che colpisce quasi esclusivamente le donne in età fertile tra i 30 e i 40 anni (1) e che tende a regredire dopo la menopausa.

Le sedi più frequentemente interessate dalla patologia sono l'ovaio, i legamenti uterini (utero-sacrali, larghi, rotondi) ed il peritoneo del Douglas.

La presenza di endometrio ectopico determina un processo infiammatorio con un conseguente danneggiamento tissutale e formazione di fibrosi ed aderenze. Tutto questo esita in un progressivo sovvertimento dell'architettura anatomica responsabile del dolore pelvico e della sterilità associati all'endometriosi.

Il sintomo più comune è il dolore pelvico, che può essere descritto come dismenorrea secondaria, dispareunia profonda, dolore pelvico cronico, dolore durante la defecazione o disuria.

Nel 20-25% dei casi l'endometriosi è asintomatica e la diagnosi è occasionale (2).

La dismenorrea secondaria è il sintomo più frequente (60-80% dei casi) e si accompagna come esordio al dolore pelvico (3).

Il dolore pelvico è presente nel 30-50% dei casi (3), inizialmente compare solo in fase peri-mestruale e può essere bilaterale o monolaterale associato a pressione rettale. La sintomatologia inizia qualche giorno

prima del flusso e tende ad accentuarsi alla fine della mestruazione. Con l'evolversi della malattia il dolore diviene più intenso e prolungato, la paziente avverte una costante dolenzia pelvica di tipo gravativo, un senso di tensione continua e di malessere permanente nonché crisi dolorose mestruali ingravescenti.

La dispareunia profonda si riscontra nel 40% dei casi ed è accentuata nel periodo pre- e post-mestruale. Essa è legata alla profondità di infiltrazione dei legamenti utero-sacrali e all'interessamento del setto retto-vaginale (3).

La sterilità è presente nel 30-35% dei casi. La percentuale di fertilità mensile in pazienti affette da endometriosi è risultata essere in recenti studi ridotta del 50% rispetto a donne senza malattia (4-5).

Nel 10-20% delle pazienti inoltre sono presenti irregolarità mestruali come metrorragie, spotting pre-mestruale ed oligomenorrea (3).

Un'accurata raccolta anamnestica ed una mirata visita ginecologica possono indirizzare senza difficoltà verso un sospetto di endometriosi che potrà essere confermato grazie alla diagnostica per immagini, in particolare l'ultrasonografia. La certezza diagnostica deriva comunque unicamente dall'esame istologico delle lesioni.

## TRATTAMENTO

L'endometriosi è una patologia cronica, in molti casi fortemente invalidante per le pazienti che, oltre ad accusare dolore pelvico e problemi di sterilità, vanno spesso incontro nel tempo a ripetuti insulti chirurgici.

La corretta gestione terapeutica dell'endometriosi deve essere quindi fortemente individualizzata da caso a caso, considerando la severità del quadro clinico, i risvolti sulla fertilità, le esigenze della paziente.

L'obiettivo del trattamento dell'endometriosi è quello di rimuovere i focolai di endometrio ectopico che si suppongono essere i responsabili della sintomatologia dolorosa e della sterilità. Questo può essere raggiunto solo chirurgicamente grazie alla rimozione degli impianti endometriocici.

L'approccio chirurgico dell'endometriosi prevede, a seconda del quadro clinico e delle esigenze della paziente, la possibilità di intervenire per via laparotomica o per via laparoscopica mediante un trattamento di tipo conservativo o di tipo demolitivo.

Negli ultimi anni la via laparoscopica ha avuto il sopravvento perché permette di essere molto più precisi nella asportazione di tutti i focolai di endometriosi presenti nella cavità addominale e più rispettosi e conservativi riguardo la funzionalità degli organi riproduttivi (6-9).

Il razionale della terapia medica dell'endometriosi è basato sull'induzione di uno stato di atrofia a livello dell'endometrio ectopico il quale, esprimendo recettori per gli ormoni ovarici, può rispondere, al pari dell'endometrio normale, agli stimoli ormonali propri della ciclicità mestruale (10).

Il ricorso alle terapie ormonali nell'endometriosi soddisfa quindi la necessità di agire sull'ambiente endocrino nel tentativo di renderlo ostile alla manifestazione ed alla progressione della malattia.

Il trattamento medico purtroppo è un intervento puramente sintomatico e non curativo e alla sua sospensione la malattia di regola riprende il suo decorso (7-11). Non esistono infatti ad oggi farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia intervenendo direttamente sull'eziologia dell'endometriosi, peraltro ancora incerta. Inoltre i numerosi farmaci utilizzabili per il trattamento dell'endometriosi presentano notevoli effetti collaterali, severi effetti metabolici, bassa tollerabilità oltre che ingenti costi, potendo quindi essere somministrati solo per pochi mesi.

Attualmente la terapia medica dell'endometriosi si è perciò indirizza-

ta sull'impiego di farmaci generalmente ben tollerati, con un impatto metabolico più limitato ed utilizzabili quindi a lungo termine.

Purtroppo, nonostante siano stati ampiamente dimostrati gli effetti della terapia medica sul dolore, non esiste evidenza di alcun effetto favorevole sulla sterilità associata ad endometriosi (12).

L'osservazione clinica di una apparente risoluzione dei sintomi durante la gravidanza ha da parecchi anni portato al trattamento delle pazienti con progestinici o estroprogestinici i quali determinano la creazione di un regime di "pseudogravidanza" (13). Inizialmente furono utilizzate associazioni di alte dosi di estrogeni e progestinici, non somministrabili a lungo termine, successivamente si passò all'uso di progestinici da soli (14-15).

I progestinici sono impiegati nel trattamento dell'endometriosi da oltre 30 anni, l'interesse nei loro confronti si è recentemente riacceso dopo un lungo periodo di oblio (16). Sono stati utilizzati sia progestinici appartenenti al gruppo dei norderivati, come il linestrenolo, il noretinodrel ed il dienogest, sia progestinici strutturalmente correlati al progesterone, come il megesterol acetato, il ciproterone acetato, il didrogesterone e il medrossiprogesterone acetato.

Il meccanismo d'azione dei progestinici è in parte diretto e in parte mediato. A livello locale favoriscono una trasformazione secretiva endometriale e contemporaneamente diminuiscono la concentrazione di recettori endometriali per estrogeni e progesterone (17), inoltre stimolano la produzione di 17 $\beta$ -idrossisteroidodeidrogenasi (enzima che converte l'estradiolo in estrone, molecola meno attiva) e di sulfotransferasi (che convertono gli estrogeni in solfati, inattivi) (18). A livello centrale invece i progestinici determinano una marcata azione antigonadotropica, inibendo i neuroni ipotalamici che sintetizzano e rilasciano GnRH con conseguente blocco della sintesi gonadica di steroidi.

Grazie alla associazione dei meccanismi centrali e periferici viene a mancare l'azione mitogenica e proliferativa indotta dagli estrogeni e l'endometrio va incontro prima alla trasformazione secretiva, poi alla decidualizzazione, e in ultimo, all'atrofia (19).

Tra gli effetti collaterali dei progestinici si annoverano episodi di spotting o di emorragia da rottura e, più raramente, l'insorgenza di stati depressivi.

Il progestinico più studiato nel trattamento dell'endometriosi resta il medrossiprogesterone acetato (20-21), utilizzato nella formulazione deposito.

Negli ultimi anni è stato introdotto in commercio un dispositivo intrauterino liberante levonorgestrel (IUD-LNG) alla dose di 20 mcg/die dotato di un profondo effetto atrofizzante ed inattivante a livello dell'endometrio. Le potenzialità terapeutiche di questo dispositivo intrauterino nell'ambito del trattamento dell'endometriosi hanno suscitato immediato interesse da parte di alcuni ricercatori (22).

Fedele et al. hanno utilizzato lo IUD-LNG nella cura dell'endometriosi del setto retto-vaginale ottenendo una significativa riduzione della dismenorrea, del dolore pelvico, della dispareunia profonda nonché delle dimensioni degli impianti endometriocici (23).

La terapia locale con lo IUD-LNG appare promettente nelle donne che lamentano dolore pelvico associato ad endometriosi e che non desiderano una gravidanza, potendo vantare ridotti effetti collaterali, anche in relazione all'assenza del primo passaggio epatico successivo ad assunzione orale del farmaco.

Gli effetti collaterali dello IUD sono fondamentalmente legati al levonorgestrel e sono riassumibili in aumento ponderale, acne, seborrea, mastodinia e gonfiore addominale.

Un altro farmaco a lungo utilizzato per tale patologia è il danazolo, un derivato isossazolico del 17 alfa etiniltestosterone, introdotto in com-

mercio circa 30 anni fa con la specifica indicazione del trattamento dell'endometriosi.

Esso svolge un'azione biologica multifattoriale inducendo complessivamente un clima ipoestrogenico-iperandrogenico fortemente ostile all'endometriosi (24).

Il danazolo consente un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa, sfortunatamente il suo utilizzo è limitato dagli effetti collaterali che si presentano alle comuni dosi di impiego del farmaco: incremento ponderale, dolori muscolari, acne, seborrea, diminuzione di volume delle mammelle, irsutismo, abbassamento del timbro vocale, tutti prevalentemente riconducibili alla azione fortemente androgenica (25). Non sono inoltre da trascurare le alterazioni metaboliche severe sull'assetto lipidico e sulla funzionalità epatica di cui il danazolo è responsabile (26-27).

Degno di nota è anche il tibolone, un composto sintetico strutturalmente correlato ai derivati del 19-nortestosterone, privo di effetti stimolanti sull'endometrio ma dotato di un sicuro effetto progestinico (circa 8 volte meno potente del noretisterone) ed androgenico (circa 20 volte meno potente del metiltestosterone) (28).

Il tibolone potrebbe costituire un'utile arma terapeutica nel trattamento del dolore associato ad endometriosi, tuttavia non sono descritti in letteratura studi controllati che ne dimostrino l'efficacia a tale fine.

Caposaldo della terapia medica dell'endometriosi sono stati per lungo tempo gli analoghi del GnRH. Tali farmaci sono analoghi sintetici del decapeptide GnRH che determinano una significativa riduzione dei livelli plasmatici delle gonadotropine attraverso un meccanismo di down-regulation dei recettori ipofisari del GnRH. Ne conseguono una drastica depressione della sintesi steroidea a livello gonadico e l'induzione di un clima fortemente ipoestrogenico, simile a quello che si verifica in post-menopausa, determinando amenorrea ed una regressione ipo-atrofica dell'endometrio eterotopico (29). Tale effetto è prontamente reversibile alla sospensione della terapia.

Fin dall'inizio degli anni Ottanta sono stati pubblicati i primi lavori in cui gli analoghi del GnRH apparivano costituire un innovativo e valido approccio nella cura delle donne sintomatiche affette da endometriosi (30-31). Attualmente in letteratura gli studi che testimoniano l'efficacia degli analoghi del GnRH nella cura del dolore associato ad endometriosi sono numerosi (32-33).

Gli effetti collaterali degli analoghi del GnRH sono rappresentati dai sintomi derivanti dall'ipoestrogenismo indotto, in particolare l'instabilità vasomotoria e la riduzione della densità ossea soprattutto in caso di trattamenti prolungati. I fenomeni vasomotori che ne derivano sono assai simili a quelli tipici della fase iniziale della menopausa (vampate di calore, sudorazioni). A questi si associano frequentemente alterazioni del tono dell'umore, cefalea, insonnia e secchezza vaginale. Non sono da trascurare inoltre gli effetti negativi derivanti dall'ipoestrogenismo sui livelli di lipoproteine circolanti (diminuzione delle HDL, aumento delle LDL, aumento del colesterolo totale) con un conseguente incremento del rischio di patologia cardiovascolare.

Gli analoghi del GnRH, inducendo concentrazioni plasmatiche di estradiolo nettamente inferiori e più costanti rispetto agli altri farmaci, vantano una sicura superiorità fondata sulla più rapida ed intensa soppressione estrogenica gravata però da significativi effetti collaterali ed elevati costi.

## ESTROPROGESTINICI

Da anni i contraccettivi orali contenenti associazioni di estro-progestinici vengono somministrati nelle pazienti affette da endometriosi al

fine di ridurre la sintomatologia dolorosa, spesso in combinazione ai farmaci antinfiammatori non steroidei.

Sorprendentemente in letteratura esistono pochi studi sul trattamento dell'endometriosi con contraccettivi orali a dispetto del loro diffuso impiego nella pratica clinica (34).

Il razionale dell'impiego degli estro-progestinici nell'endometriosi si fonda sulla loro azione soppressiva sull'attività ovarica con conseguente riduzione dello stimolo ormonale ciclico a livello dei focolai di endometrio ectopico. Tali farmaci prevengono infatti l'ovulazione sia interferendo con il rilascio ipotalamico del gonadotropin-releasing hormone (GnRH), sia inibendo il rilascio ipofisario di gonadotropine (LH, FSH). Gli estroprogestinici tuttavia non sopprimono completamente né la sintesi di gonadotropine né quella degli ormoni ovarici ed è stato dimostrato che durante l'assunzione di contraccettivi orali i livelli di estradiolo plasmatico sono simili a quelli presenti nella fase follicolare precoce del ciclo normale (35).

Barbieri ha dimostrato che livelli plasmatici di estradiolo intorno ai 40-50 pg/ml determinano l'inattivazione a livello dell'endometrio non modificando sostanzialmente il turn-over osseo (36): l'autore ha quindi fissato per l'endometriosi una cosiddetta "soglia estrogenica" (o "soglia di inattivazione endometriale") assestata circa su 50 pg/ml di estradiolo.

E' in tale contesto che gli estroprogestinici possono avere un significato nella cura del dolore pelvico associato ad endometriosi in quanto, mantenendo concentrazioni plasmatiche di estrogeni inferiori alla concentrazione soglia, impediscono l'attivazione dell'endometrio senza incorrere negli effetti collaterali derivanti da una troppo bassa concentrazione di estrogeni.

L'estrogeno contenuto nei contraccettivi orali è sempre l'etinilestradiolo (EE), la cui biodisponibilità è estremamente variabile da paziente a paziente.

Negli anni, si è assistito ad una continua riduzione del dosaggio dell'etinilestradiolo contenuto nei contraccettivi orali, anche sulla base di studi epidemiologici che avevano identificato uno stretto rapporto tra l'uso di pillola estroprogestinica e rischio di malattie cardiovascolari e tromboemboliche (37-39).

Lo scenario è più vasto sul fronte dei progestinici che possono essere presenti nei contraccettivi orali. Nonostante tutti i progestinici presentino un'azione progestativa simile, ossia la capacità di indurre lo stato secretivo a livello endometriale, differenti sono i loro effetti sul metabolismo corporeo e sugli altri organi bersaglio.

I pregnani (medrogestone, diidrogesterone, ciproterone acetato, medrossiprogesterone acetato, megesterol acetato) mostrano scarsi effetti androgenici ed una minima interferenza sulle sintesi epatiche indotte dagli estrogeni, tuttavia possono determinare alterazioni del tono dell'umore.

Gli estrani (noretisterone e noretisterone acetato, noretinodrel, linestrenolo, etinodiolo di acetato, dienogest), tranne il dienogest, tendono ad esercitare qualche attività androgenica residua, i gonani di terza generazione (norgestimate, desogestrel, gestodene) presentano ridotta attività residua androgenica rispetto a quelli di seconda generazione (levonorgestrel) e stimolano la sintesi di HDL, riducendo invece quella di LDL. Sia gli estrani che i gonani diminuiscono la sensibilità periferica dell'insulina.

Al momento le associazioni estroprogestiniche più comunemente utilizzate sono quelle contenenti 30, 20 o 15 mcg di EE (Tab. I).

Nel trattamento dell'endometriosi sono da preferire gli estroprogestinici che contengono le minori quantità di estrogeni. Anche sulle modalità di somministrazione esiste la possibilità di utilizzare vari

schemi. Attualmente sono disponibili in commercio formulazioni estroprogestiniche a dosaggio ultraridotto contenenti 15 mcg di EE e 60 mcg di gestodene. Tali formulazioni vanno assunte per 24 giorni, prevedendo soli 4 giorni di pausa: con questa modalità di assunzione viene pressoché a mancare la fase di ripresa di sintesi estrogenica tipica dei 7 giorni di pausa delle posologie tradizionali, pertanto i livelli di estradiolo plasmatico si mantengono costantemente entro la soglia di inattivazione endometriale e si determina una più stabile inibizione della produzione di ormoni ovarici (40).

Sul piano degli effetti collaterali i minori dosaggi di EE possono portare ad un aumento dei sanguinamenti intermestruali soprattutto nei primi mesi di assunzione, ma non influenzano negativamente né l'efficacia contraccettiva né gli effetti di prevenzione a lungo termine sulle neoplasie endometriali ed ovariche e sulla patologia mammaria benigna (41-42).

La somministrazione di estroprogestinici può essere iniziata con un contraccettivo a basso dosaggio assunto in modo ciclico e, in caso di mancata regressione dei sintomi, può essere proseguita con preparati a dosaggio più alto e/o con modalità continua.

Gli effetti benefici degli estroprogestinici sull'endometriosi, in caso di assunzione continuativa, si basano anche sulla mancanza della fase di ripresa della sintesi estrogenica tipica del periodo di sospensione, nonché sull'assenza di desquamazione endometriale ciclica. Ne deriva una pressoché assente stimolazione dei focolai endometriocici con conseguente diminuzione del dolore pelvico e della dismenorrea.

E' stato infatti dimostrato che la somministrazione continuativa è un'arma terapeutica efficace, sicura e ben tollerata anche a lungo termine in donne in cui l'uso ciclico di un contraccettivo orale non porti ad un miglioramento della sintomatologia dolorosa associata al sanguinamento mensile (42). Inoltre la somministrazione continuativa di estroprogestinici costituisce un valido, sicuro ed economico presidio terapeutico da prescrivere in pazienti che sono state sottoposte ad intervento conservativo per endometriosi (43).

Importante è sottolineare inoltre che gli estroprogestinici possono essere affiancati agli analoghi del GnRH nella cosiddetta "add-back

therapy" al fine di contrastare gli effetti collaterali di questi ultimi. L'add-back therapy, oltre a mantenere inalterata l'efficacia terapeutica degli analoghi del GnRH nel controllare la sintomatologia dolorosa, offre il vantaggio di eliminare i sintomi derivanti dallo spiccato ipoestrogenismo quali le vampate di calore e la diminuzione della densità ossea associati alla terapia esclusiva con analoghi del GnRH (44). In tal modo gli analoghi possono essere somministrati a lungo termine, tuttavia gli ingenti costi della add-back therapy ne limitano fortemente l'impiego.

La pillola è ugualmente efficace rispetto agli altri farmaci nel ridurre il dolore pelvico associato all'endometriosi e nel migliorare la qualità della vita in pazienti sintomatiche (11, 43, 45-46).

Purtroppo alla sospensione della terapia il dolore ricidiva e riprende l'attività metabolica a livello degli impianti di endometrio ectopico (16, 47-50).

Vercellini ha dimostrato in un lavoro del 1993 che durante trattamento con contraccettivo orale (0,02 mg EE, 0,15 mg desogestrel) o con analogo del GnRH (goserelin) è possibile ottenere un significativo miglioramento della dismenorrea, della dispareunia e del dolore non-mestruale, ma che tali sintomi ritornano ai livelli pre-trattamento una volta interrotta la terapia (11).

In uno studio clinico randomizzato Parazzini et al. hanno confrontato l'efficacia della terapia con estroprogestinici rispetto a quella con analoghi del GnRH in associazione con estroprogestinici nel trattamento del dolore pelvico associato ad endometriosi. Da questo studio è emerso che a breve termine l'associazione dell'estroprogestinico all'analogo del GnRH è, sebbene in modo non significativo, più efficace del solo estroprogestinico. Tale differenza scompare dopo un anno di terapia (46).

Attualmente sono disponibili estroprogestinici sotto forme di somministrazione alternative (anello vaginale, sistema transdermico) che, by-passando l'effetto di primo passaggio a livello epatico, consentono un miglior profilo metabolico oltre che una migliore compliance della paziente.

L'anello vaginale (Nuvaring) viene inserito in vagina e tenuto in sede per 21 giorni, successivamente viene rimosso e nella settimana di pausa compare il flusso mestruale. Il Nuvaring (EE, Etonorgestrel), a differenza della pillola, non richiede l'assunzione giornaliera del farmaco vantando una migliore compliance. E' considerato un contraccettivo a basso dosaggio in quanto contiene piccole quantità di EE e di Etonorgestrel che vengono rilasciati lentamente nel circolo sanguigno. Gli effetti collaterali più comuni sono cefalea, disturbi vaginali (secrezione vaginale, infezione vaginale e del tratto urinario), aumento di peso, nausea, vomito, diarrea, alterazioni del tono dell'umore, acne e diminuzione della libido.

L'utilizzo di Evra (EE, Norelgestromin) prevede l'applicazione di un sistema transdermico alla settimana per tre settimane consecutive a cui seguono 7 giorni di pausa. Anche con tale preparato quindi la compliance della paziente è migliore.

Ai tipici effetti collaterali di tutti gli estroprogestinici, con l'uso di Evra può anche aggiungersi arrossamento o irritazione nella

**Tabella I: Contraccettivi orali disponibili in commercio (EE: etinilestradiolo)**

EE (mcg)	PROGESTINICO (mg)	PREPARATI
30/40/30	Levonorgestrel 0,05/0,075/0,125	Trigynon Trinordiol
	Gestodene 0,05/0,070/0,100	Milvane Triminulet
40/30	Desogestrel 0,25/0,125	Dueva Gracial
30	Levonorgestrel 0,15	Egogyn 30 Ovranel
	Desogestrel 0,15	Planum Practil 21
	Gestodene 0,075	Ginoden Minulet
30	Drospirenone 3	Yasmin
20	Gestodene 0,075	Fedra Harmonet
	Levonorgestrel 0,1	Loette Miranova
15	Gestodene 0,06	Arianna Minesse

**Tabella II: Follow-up a 12 mesi delle pazienti sottoposte ad intervento di laparoscopia operativa per endometriosi presso il nostro Centro dal 2000 al 2002**

	PRE	POST (12 mesi) Migliorata/scomparsa
• DISMENORREA	102/141	80/102 (78%)
• DISPAREUNIA	64/141	55/64 (86%)
• DPC *	70/141	56/70 (80%)

\* DPC: DOLORE PELVICO CRONICO

sede cutanea di applicazione.

Non esistono ancora studi riguardo l'efficacia dell'anello vaginale e del cerotto nel trattamento del dolore pelvico associato ad endometriosi, tuttavia tali forme di somministrazione alternative appaiono essere promettenti armi terapeutiche a tal fine.

### UTILIZZO DELLA TERAPIA ESTRO-PROGESTINICA NELLA GESTIONE DELLA PAZIENTE ENDOMETRIOSICA NEL NOSTRO CENTRO

L'orientamento terapeutico attuale è dettato dalla severità della sintomatologia lamentata dalla paziente e dal suo desiderio di gravidanza. Presso il nostro Centro (U. O. di Fisiopatologia della Riproduzione, Policlinico S. Orsola di Bologna) l'endometriosi, anche se è a uno stadio iniziale o è un riscontro casuale durante una laparoscopia diagnostica, viene comunque in primo luogo asportata in quanto questa procedura ha dimostrato di migliorare significativamente sia il dolore pelvico (51), sia le possibilità riproduttive della paziente (52).

Alle pazienti altamente sintomatiche, con pesanti ripercussioni sulla qualità di vita, viene consigliato in prima istanza un intervento chirurgico che contempli la rimozione completa di tutti i foci endometriosi e della fibrosi cicatriziale da essi determinata. La fibrosi cicatriziale, provocando un notevole coinvolgimento della fibre nervose sensitive, comporta una sintomatologia algica rilevante.

L'efficacia dell'intervento chirurgico nel ridurre il dolore è stata messa in evidenza da numerosi autori (53-55) con miglioramenti della dismenorrea in circa l'80% dei casi e della dispareunia in quasi il 90% dei casi. I nostri dati confermano quelli della letteratura (Tab. II).

Nel post-operatorio, i dati della letteratura indicano che la recidiva del sintomo dolore, a 24 mesi, si verifica almeno nel 25% dei casi (56). La necessità di una terapia post-chirurgica sarebbe consigliabile, ma i risultati dei Trials pubblicati sono contraddittori. Busacca (57) e Muzi (58) riportano che la terapia medica post-chirurgica a scopo profilattico non sia di utilità nella prevenzione delle recidive. Hornstein et al. (59), Vercellini et al. (60) dimostrano al contrario la validità della terapia medica post-chirurgica per le recidive dell'endometriosi. Al momento attuale quindi non esiste una linea guida unica da adottare in queste pazienti.

Il protocollo da noi adottato è il seguente: se la paziente desidera una gravidanza, presenta almeno una tuba pervia e con buone caratteristiche morfologiche (61) e non sono presenti altri fattori di sterilità, non viene consigliata alcuna terapia medica e la paziente viene invitata ad avere, non appena possibile, rapporti mirati, approfittando dell'intervallo di tempo (circa un anno) durante il quale i benefici dell'intervento sono maggiori. Passato questo periodo la paziente viene avviata verso la tecnica di fecondazione assistita più appropriata al suo caso. In caso di sterilità tubarica, sterilità maschile o di altri motivi di sterilità la paziente viene indirizzata verso tecniche di fecondazione assistita. Alle pazienti che dopo l'intervento chirurgico desiderano posticipare la ricerca di una gravidanza prescriviamo un estroprogestinico di ultima generazione (15 mcg EE, 60 mcg gestodene) per 6-12 mesi con modalità continuativa per poi passare alla tradizionale assunzione ciclica. Tale terapia viene continuata, se ben tollerata, fino al momento in cui la paziente desidererà una gravidanza (che potrà essere ricercata spontaneamente o tramite tecniche di fecondazione assistita secondo lo schema sopra riportato). Alle pazienti che hanno già soddisfatto il proprio desiderio di gravidanza, o a quelle con adenomiosi proponiamo un dispositivo intrauterino a dismissione di levonorgestrel che ha il vantaggio di avere una buona efficacia sulla sintomatologia e una lunga durata di azione. In alternativa vengono proposte le altre terapie sopra riportate. L'uso degli analoghi del GnRH, solitamente con "add-back therapy", viene riservato alle pazienti che dopo l'intervento chirurgico continuano a lamentare dolore nonostante la terapia con estroprogestinici oppure alle donne altamente sintomatiche che per diversi motivi desiderano procrastinare l'intervento. In ultimo vogliamo sottolineare l'importanza (almeno pari alla terapia chirurgica e medica) del follow-up delle pazienti con endometriosi, che vengono sottoposte a controlli presso i nostri ambulatori dopo 3, 6, 12 mesi dall'intervento e poi almeno una volta all'anno.

### CONCLUSIONI

L'endometriosi è una patologia cronica e invalidante che si associa a una sintomatologia cronica e a sterilità.

La scelta della terapia più adatta si fonda sulla severità dei sintomi, sulla gravità della malattia, sulla localizzazione delle lesioni, sull'età e sul desiderio di fertilità della paziente.

Il trattamento può essere basato sulla terapia medica, chirurgica o su una combinazione delle due.

La terapia medica dell'endometriosi è esclusivamente sintomatica e non curativa e alla sua sospensione il dolore recidiva in breve tempo (7-11). Tutti i farmaci utilizzabili per il trattamento della dismenorrea, della dispareunia e del dolore pelvico da endometriosi presentano uguale efficacia terapeutica (62), tuttavia i più sono gravati da significativi effetti collaterali che ne impediscono un impiego prolungato. Inoltre, nessun farmaco appare essere curativo nei confronti della sterilità associata ad endometriosi (12).

Nelle pazienti che lamentano dolore pelvico associato ad endometriosi nelle quali sia indicato un trattamento medico a lungo termine, gli estroprogestinici, spesso in associazione con farmaci antinfiammatori non steroidei, sono considerati il trattamento di prima scelta per efficacia, rischi ed incidenza di effetti collaterali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Houston DE, Noller KL, Melton LJ, et al. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:787-800.
2. Muzii L, Manara R, Brunetti L, et al. Atypical endometriosis revised. Clinical and biochemical evaluation of the different forms of superficial implants. *Fertil Steril* 2000; 74:739-42.
3. Venturini PL. I percorsi clinico-diagnostici. In *Dolore pelvico: endometriosi*. Sentrix, Global Health Communications, Fiuggi 2002.
4. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759-65.
5. Viganò P, Vercellini PL, Di Blasio AM, et al. Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56:89.
6. Cook AS, Rock JA. The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:155-8.
7. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991; 56:628-34.
8. Redwine DB. Endometriosis persisting after castration: clinical characteristics and results of surgical management. *Obstet Gynecol* 1994; 83:405-13.
9. Howard FM. Laparoscopic evaluation and treatment of women with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1:325-331.
10. Lessey BA, Metzger DA, Haney AF, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil Steril* 1989; 51:409-15.
11. Vercellini PL, Trespidi L, Colombo A, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75-9.
12. Olive D, Pritts E. The treatment of endometriosis. A review of the evidence. *Annals New York Academy of Sciences* 2002; 955:360-72.
13. Kistner RW. Treatment of endometriosis by inducing pseudo-pregnancy with ovarian hormones. *Fertil Steril* 1959; 10:539-54.
14. Kistner RW. The use of newer progestins in the treatment of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1958; 75:64-278.
15. Veasy C, Buttram Jr. Cyclic use of combination oral contraceptives and the severity of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 31:347-8.
16. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, et al. Progestinici ed endometriosi. In *Endocrinologia (Aggiornamento Permanente in Ostetricia e Ginecologia)* 2003; volume 7, numero 1.
17. Kauppila A, Vierikko P, Isolalo H, et al. Cytosol estrogen and progesterone receptor concentrations and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in endometrium and endometriotic tissue. Effects of hormone treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984; 123:45-9.
18. Vierikko P, Kauppila A, Ronnberg L, et al. Steroidal regulation of endometriosis tissue: lack of induction of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity by progesterone, medroxyprogesterone acetate, or danazol. *Fertil Steril* 1985; 43:218-24.
19. Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:324-36.
20. Gunning JE, Moyer D. The effect of medroxyprogesterone acetate on endometriosis in the human female. *Fertil Steril* 1967; 18:759-74.
21. Roland M, Leisten D, Kane R. Endometriosis therapy with medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1976; 17:920-4.
22. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72:505-8.
23. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-8.
24. Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, et al. Clinical studies with an antigonadotropin-danazol. *Fertil Steril* 1971; 22:102-12.
25. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58:265-72.
26. Telimaa S, Penttila I, Puolakka J, et al. Circulating lipid and lipoprotein concentrations during danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate therapy of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 52:31-5.
27. Pearson K, Zimmerman HJ. Danazol and liver damage. *Lancet* 1980; 1:645-6.
28. Rymer JM. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1988; 12:213-20.
29. Shaw RW. GnRH analogues in the treatment of endometriosis-rationale and efficacy. In Thomas EJ, Rock JA, eds. *Modern approaches to endometriosis*. London, Kluwer Academic Publishers 1990; pp 257-74.
30. Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, et al. "Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist: a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1081-3.
31. Lemay A, Quesnel G. Potential new treatment of endometriosis: reversible inhibition of pituitary-ovarian function by chronic intranasal administration of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-FSH) agonist. *Fertil Steril* 1982; 38:376-9.
32. Bianchi P, Pera A, Benagiano G. GnRH superagonist analog treatment of endometriosis. In *Endometriosis: basic research and clinical practice*. Parthenon Publ Group, London 1998.
33. Winkel CA. A cost-effective approach to the management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12:317-20.
34. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd 2003.
35. Mishell D. La contraccezione. In Yen, Jaffe, Barbieri. *Endocrinologia della Riproduzione*. Verduci Editore 2000; volume 2.

36. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis. The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:740-5.
37. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. Part I. *N Engl J Med* 1981; 305:612-8.
38. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. Part II. *N Engl J Med* 1981; 305:672-7.
39. Vessey M, Mant D, Smith A, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J* 1986; 292:526-31.
40. Sullivan H, Fumiss H, Spona J, et al. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 mcg) and ethinyl estradiol (15 mcg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72:115-20.
41. Kaunitz AM. Oral contraceptive estrogen dose considerations. *Contraception* 1998; 58:15S-21S.
42. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560-3.
43. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:52-61.
44. Minjarez D, Schlaff W. Update on the medical treatment of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2000; 27:641-51.
45. Howard FM. An evidence-based medicine approach to the treatment of endometriosis-associated chronic pelvic pain: placebo-controlled studies. *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2000; 7:477-88.
46. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 88:11-14.
47. Evers JHL. The second-look laparoscopy for evaluation of the result of medical treatment of endometriosis should not be performed during ovarian suppression. *Fertil Steril* 1987; 47:502-4.
48. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide versus danazol in the treatment of women with symptomatic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1367-71.
49. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, et al. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol* 1989; 161:871-6.
50. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group. Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety with 1-year follow-up. *Fertil Steril* 1992; 57:514-22.
51. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, et al. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62:696-700.
52. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med* 1997; 337:217-22.
53. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76:358-65.
54. Chapron C, Fritel X, Dubuisson JB. Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *Hum Reprod* 1999; 14: 329-32.
55. Possover M, Diebolder H, Plaul K, et al. Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 2000; 96:304-7.
56. Busacca M, Bianchi S, Agnoli B, et al. Follow-up of laparoscopic treatment of stage III-IV endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:55-8.
57. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16:2399-402.
58. Muzii L, Marana R, Caruana P, et al. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomised trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:588-92.
59. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, et al. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:860-4.
60. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:672-7.
61. Brosens J, Boeckx W, Delattin P, et al. Salpingoscopy: a new pre-operative diagnostic tool in tubal infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:768-73.
62. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2) pCD000346.