

L'USO DEI PROGESTINICI IN PREMENOPAUSA

Cesare Battaglia, Arianna Cianciosi, Fulvia Mancini, Nicola Persico,
Paolo Busacchi, Domenico de Aloysio

Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Cesare Battaglia
Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età
Via Massarenti 13, 40138 Bologna (BO) Italia
tel: +39 051 6364377; fax: +39 051 6364377; e-mail: cesare.battaglia@unibo.it

ABSTRACT

The Menopausal Transition begins at age 47 and takes about 4 yrs. It is unchanged during the centuries, but environmental factors (i.e. smoking) may alter the ovarian aging process. Approximately 10% of women aged 45-49 yrs consult their Gynecologist each year because of menorrhagia. Once referred to a gynecologist, surgical intervention is highly likely: 60% of women undergo a hysterectomy within 3 years from referral. Premenopausal dysfunctional menorrhagia is an anovulatory condition associated to unbalanced hyperestrogenism and to a consequent prolonged endometrial stimulation. There are many evidences on the role of Progesterone/Progestins in the treatment of menorrhagia and other problems particularly frequent during the menopausal transition. The levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG IUD-Mirena) is indicated for treatment of idiopathic menorrhagia and endometrial protection during estrogen therapy. The high local LNG concentrations achieve uniform suppression of endometrial proliferation, inactive histology, thin epithelium and decidualization of the stroma. Progestogen Only Pills (POPs) were introduced on the market after the combined pill became available in 1960. The POPs are well tolerated and have a low incidence of side-effects. Cerazette is an estrogen-free, desogestrel-only (0.075 mg) contraceptive pill that differs from other POPs in providing consistent ovulation inhibition.

Key words: *menopausal transition; menorrhagia; progesterone; progestins*

RIASSUNTO

La premenopausa è un periodo di transizione che inizia intorno ai 47 anni e precede di circa 4 anni la menopausa. Diversi fattori, tra cui il fumo di sigaretta, contribuiscono a modificare il processo di esaurimento ovarico. Circa il 10% delle donne tra i 45 e i 49 anni si rivolge al proprio Ginecologo a causa di una menorragia. Il 60% di queste pazienti nel giro di tre anni subisce un intervento di isterectomia. In premenopausa le menorragie sono spesso dovute ad anovularietà cronica, condizione associata ad un iperestrogenismo non bilanciato, che determina una stimolazione sull'endometrio. Il Progesterone e i progestinici si sono dimostrati utili nel trattamento delle menorragie e di altre condizioni patologiche frequenti in premenopausa. Il dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUD_LNG, Mirena®) trova indicazione nelle donne affette da metrorragie e nelle donne trattate con estrogeni. L'elevata concentrazione locale di levonorgestrel determina una soppressione della proliferazione endometriale, atrofia ghiandolare e decidualizzazione dello stroma. La minipillola, a solo contenuto progestinico, è stata introdotta in commercio dopo i contraccettivi orali. E' ben tollerata ed ha una scarsa incidenza di effetti collaterali. Cerazette® è una minipillola che contiene 75 mcg di desogestrel e risulta in grado di inibire l'ovulazione.

Parole chiave: *premenopausa; menorragia; progesterone; progestinici*

INTRODUZIONE

La premenopausa è un periodo di transizione che precede di circa 4 anni la menopausa (1). Diversi fattori, tra cui il fumo di sigaretta, l'aterosclerosi e le condizioni nutrizionali, possono contribuire a modificare il processo di esaurimento dell'attività ovarica.

Durante questo periodo di transizione si verificano una serie di modificazioni endocrine sia a livello centrale che periferico, che portano ad un quadro clinico eterogeneo, caratterizzato da una notevole variabilità intra- ed inter-individuale.

In premenopausa è possibile evidenziare, durante la prima fase del

ciclo ovarico e nella fase premenstruale, concentrazioni di estradiolo più elevate rispetto alla norma. Ciò avviene in concomitanza ad un aumento, riscontrabile durante tutto il ciclo, ma in particolare nella fase follicolare, dei livelli circolanti di ormone follicolo-stimolante (FSH).

I meccanismi responsabili dell'incremento di FSH prima della menopausa, senza un concomitante aumento di LH, non sono ancora ben noti. E' stata postulata l'esistenza di fattori ovarici capaci di sopprimere selettivamente la secrezione di FSH (2).

Tra questi, è stata individuata l'inibina, una glicoproteina prodotta dalle cellule della granulosa dei follicoli ovarici, in grado di sopprimere

re la secrezione di FSH attraverso un meccanismo centrale, a livello ipofisario, e un'azione regolatoria a livello locale, ovarico.

In un ciclo mestruale normale, i livelli di inibina aumentano nella fase follicolare tardiva, in parallelo con l'aumento di estradiolo, raggiungono un picco nella fase luteale media, in parallelo con l'aumento di progesterone, per poi cadere nella fase premenstruale, in parallelo con la caduta dei livelli di estrogeni e progesterone. Questo si associa ad un concomitante aumento dei livelli di FSH, preludio ad un nuovo ciclo di maturazione follicolare (3).

Man mano che l'ovaio invecchia la risposta alle gonadotropine ipofisarie (FSH ed LH) progressivamente diminuisce e la produzione di estradiolo e di progesterone tende a ridursi evidenziando sia l'esaurimento dell'attività follicolare che l'inadeguatezza della funzione luteinica. Viene così ad essere eliminato il meccanismo di feedback negativo dell'estrogeno sul sistema ipotalamico-ipofisario: si assiste ad un graduale aumento dei livelli circolanti di gonadotropine con valori di FSH che aumentano più precocemente e in misura maggiore rispetto a quelli dell'LH (FSH/LH > 1).

I meccanismi ovulatori perdono la loro ritmicità, predisponendo alla comparsa di cicli anovulatori o con fase luteinica inadeguata, con riduzione della secrezione progestinica e conseguente iperestrogenismo, relativo o assoluto. Nella stessa donna si possono così avere cicli mestruali normali alternati a periodi di ipo-oligomenorrea o di iperpolimenorrea (4). Inoltre, la condizione di ridotta secrezione progestinica, può favorire la comparsa di patologie organiche, come l'iperplasia e il cancro dell'endometrio.

SANGUINAMENTI UTERINI ANOMALI

Si definisce menorragia una perdita ematica mestruale più abbondante (>80 mL) e/o che dura più a lungo (> 7 giorni) di un flusso normale. Gli episodi menorragici hanno un impatto notevole sulla qualità di vita della donna.

In premenopausa sono frequenti anche episodi di polimenorrea, caratterizzata da un intervallo di tempo tra una mestruazione e l'altra troppo breve, inferiore alle tre settimane, oppure episodi di sanguinamento genitale post-coitale.

E' stato stimato che circa il 10% delle donne tra i 45 e i 49 anni d'età si rivolge al proprio Ginecologo a causa di una menorragia. Si ritiene, inoltre, che il 60% di queste pazienti vengono sottoposte ad intervento di isterectomia nell'arco dei tre anni successivi alla prima visita (5).

Risulta, quindi, molto importante cercare di avere una valutazione oggettiva dell'entità della perdita ematica, perché nel tempo queste alterazioni possono avere ripercussioni sistemiche, esponendo la paziente al rischio di anemizzazione. Pertanto, nel caso di menorragie prolungate occorre monitorare emocromo e sideremia.

I sanguinamenti uterini anomali in premenopausa sono ascrivibili a malattie sistemiche (disordini della coagulazione, ipotiroidismo, Lupus Eritematoso Sistemico, patologie epatiche croniche), a patologia locale pelvica (adenomiosi, severe flogosi vaginali) o a sanguinamento uterino disfunzionale. Questi ultimi sono spesso dovuti ad anovularietà cronica, condizione associata ad un iperestrogenismo non bilanciato dal progesterone, che determina una stimolazione prolungata sull'endometrio. Lo scopo principale del trattamento della menorragia è quello di migliorare la qualità di vita della paziente, riducendo la perdita ematica e prevenendo così fenomeni di anemizzazione.

Un approccio terapeutico ai sanguinamenti uterini anomali in premenopausa può essere rappresentato dall'ablazione endometriale per via isteroscopica. Ciò nonostante, il 22% delle pazienti necessita di un nuovo intervento entro tre anni.

Attualmente le terapie mediche disponibili per i sanguinamenti uterini anomali sono:

- Acido Tranexamico;
- Analoghi del GnRH;
- Contraccettivi orali;
- Danazolo;
- Progestinici. Sono i farmaci più frequentemente prescritti durante la perimenopausa per i sanguinamenti uterini anomali. I Progestinici inducono cambiamenti biochimici e morfologici sull'endometrio stimolato dagli estrogeni, determinandone una trasformazione in senso secretivo. Attualmente è disponibile un dispositivo intrauterino che rilascia circa 14 µg/die di levonorgestrel. Dopo tre mesi dall'inserimento la perdita ematica si riduce dell'86% e dopo dodici mesi del 97% (6).

Le pazienti con sintomatologia moderata possono essere trattate con successo con la terapia medica, al contrario delle donne con sintomatologia severa, a cui va riservato l'intervento chirurgico. Le pazienti con sintomatologia moderata/severa riferiscono un significativo miglioramento della qualità di vita 18 mesi dopo l'isterectomia (7).

I PROGESTINICI

I progestinici hanno proprietà farmacologiche che dipendono dalla molecola da cui derivano: il testosterone o il progesterone. Quest'ultimo, secreto dall'ovaio e dalla placenta, va distinto dagli steroidi sintetici, che ne mimano l'azione e sono dotati di attività complementari (androgenica/anti-androgenica, estrogenica/anti-estrogenica, glicocorticoide, mineralcorticoide/anti-mineralcorticoide).

Nelle ultime due decadi sono stati sintetizzati numerosi nuovi progestinici, utilizzabili sia nella contraccezione ormonale che nella terapia ormonale sostitutiva (HRT) della post-menopausa.

I progestinici riducono, a livello endometriale, gli stimoli proliferativi indotti dagli estrogeni, ma questo effetto dipende in larga misura dalle proprietà antiestrogeniche del progestinico stesso, nonché dalla dose e dalla durata del trattamento. Nelle donne con cicli anovulatori, o in quelle in terapia con estrogeni, la somministrazione di un progestinico per 12-14 giorni al mese, induce una trasformazione in senso secretivo dell'endometrio e la comparsa di un flusso mestruale da sospensione.

Nella terapia sostitutiva della post-menopausa, esclusa fatta per le donne in menopausa chirurgica che possono beneficiare della monoterapia estrogenica, i progestinici sono utilizzati prescritti in combinazione agli estrogeni al fine di ridurre, a livello endometriale, lo stimolo proliferativo estrogeno-indotto.

I progestinici mediano la loro funzione a livello endometriale tramite l'interazione con recettori specifici (PR) che si presentano in due differenti isoforme (PR-A e PR-B) codificate dallo stesso gene. I progestinici sono dotati di attività complementari determinate dall'interazione con recettori per gli androgeni (AR), per gli estrogeni (ER), per i glucocorticoidi (GR), e per i mineralcorticoidi (MR) (8).

I progestinici più vecchi, sintetizzati tra il 1960 e il 1970, ed utilizzati per lo più a scopo contraccettivo, avevano un'elevata attività antigonadotropica.

Nelle ultime due decadi si è cercato di sintetizzare il progestinico "ideale", che coniugasse una potente azione progestativa e anti-estrogenica sull'endometrio ad una forte azione antigonadotropica, in assenza di attività androgenica e glucocorticoide (9, 10). La contemporanea possibilità di utilizzare progestinici con effetti anti-androgenici

ed antimineralecorticoidi consente, inoltre, di ridurre al minimo gli effetti indesiderati (acne volgare, riduzione delle HDL-C, e ritenzione idrica).

La ricerca degli ultimi anni si è concentrata sulla sintesi di molecole che avessero sempre maggiore affinità per i recettori del progesterone (PR), in assenza di attività estrogenica, androgenica, e glucocorticoide.

Il Progesterone può essere somministrato per via:

- Intravaginale (Esolut, Prometrium, Progeffik; Crinone)
- Intramuscolare (Prontogest).

I suoi derivati (noretisterone, medrossiprogesterone acetato, diidrogesterone) vengono per lo più somministrati per via orale. Esistono oggi anche delle pillole a solo contenuto di progestinico (POP-Cerazette®).

I dispositivi intrauterini (IUS) a rilascio di progestinico possono essere oggi considerati come validi strumenti per la terapia dei sanguinamenti uterini anomali in premenopausa.

SISTEMA INTRAUTERINO A RILASCIO DI LEVONORGESTREL (IUS-LNG): MIRENA®

Il sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUS-LNG, Mirena®) è un piccolo dispositivo a forma di T che contiene 52 mg di progestinico. Il dispositivo è inserito nella cavità uterina dal ginecologo, va cambiato ogni 5 anni, e rilascia giornalmente circa 14 mcg di levonorgestrel. Inizialmente Mirena® è stata concepita e registrata come dispositivo contraccettivo. Attualmente trova particolare indicazione nelle donne affette da metrorragie idiopatiche e nelle donne trattate con estrogeni, per inibire la proliferazione endometriale.

L'elevata concentrazione locale di levonorgestrel determina infatti una soppressione uniforme della proliferazione endometriale, provocando atrofia ghiandolare e la decidualizzazione dello stroma.

Il levonorgestrel è un progestinico molto efficace, con una potenza progestativa pari a 10 volte quella del Progesterone naturale. Gli effetti collaterali più comuni sono: iniziali modificazioni del tono dell'umore, acne, cefalea, tensione mammaria, irsutismo e aumento ponderale. Tali effetti sono per lo più dovuti alla parziale attività androgenica del levonorgestrel. La presenza del sistema intrauterino determina una reazione infiammatoria da corpo estraneo all'interno della cavità uterina. Inoltre, il rilascio del progestinico induce una decidualizzazione dello stroma (con attivazione dei recettori per la prolattina e per l'IGF-BP1), atrofia delle ghiandole endometriali (associata ad una inibizione dell'attività secretoria), formazione di papille superficiali e riduzione delle arterie spiraliformi. Quando utilizzato in donne con regolari cicli mestruali, l'attività ciclica dell'endometrio viene rapidamente soppressa e i fenomeni di atrofia e di decidualizzazione sono già evidenti un mese dopo l'inserzione. Dopo un anno di trattamento, l'83% delle pazienti è in amenorrea, il 98% a 5 anni di trattamento. Hurskainen et al. in uno studio recente, hanno confrontato i risultati ottenuti in termini di qualità di vita e di costi sanitari tra due gruppi di pazienti con menorragie: il gruppo I è stato trattato con Mirena®, il gruppo II è stato sottoposto ad intervento di isterectomia (11). Delle pazienti portatrici di IUS, il 68% ha rifiutato l'intervento chirurgico e ha continuato la terapia con Mirena dopo 12 mesi di trattamento. La qualità di vita delle pazienti a 5 anni è significativamente migliorata in entrambi i gruppi rispetto al basale. L'unica differenza tra i due gruppi in termini di qualità della vita è una maggiore riduzione della sintomatologia dolorosa nelle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico, rispetto alle pazienti trattate con Mirena®. D'altra parte, i costi sono risultati circa 3 volte più alti per le pazienti sottoposte ad isterectomia che per le pazienti portatrici dello IUS (11).

MINIPILLOLA A RILASCIO DI DESOGESTREL (CERAZETTE®)

La minipillola, contraccettivo orale a solo contenuto progestinico, è stata introdotta in commercio dopo le pillole combinate. Attualmente, nel mondo, la utilizzano 1.2 milioni di pazienti (circa il 5,5-8% di tutte le utilizzatrici di contraccettivi orali). Non sopprime significativamente le gonadotropine, ma atrofizza l'endometrio in modo da renderlo inadatto all'impianto ed inspessisce il muco cervicale, rendendolo impenetrabile agli spermatozoi.

La minipillola può essere somministrata durante l'allattamento e alle pazienti affette da patologie non compatibili con l'assunzione di etinilestradiolo, secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (forti fumatrici, pazienti con ipertensione o iperlipidemia non controllate, pazienti con anamnesi familiare positiva per trombosi venose profonde, etc). Dal momento che la pillola va assunta sempre alla stessa ora, con un periodo finestra inferiore alle tre ore, la compliance risulta piuttosto bassa.

Qualche anno fa è stata messa in commercio una minipillola che contiene 75 mcg di desogestrel (Cerazette®) e che, a differenza delle altre minipillole, risulta in grado di inibire efficacemente l'ovulazione. Korver et al. hanno dimostrato che con l'utilizzo di Cerazette® la permeabilità del muco cervicale viene ristabilita dopo circa 27 h dall'assunzione dell'ultima compressa, mantenendo così l'efficacia contraccettiva ben oltre le 3 ore di periodo finestra (12). Nel medesimo studio è stata calcolata l'incidenza di ovulazione dopo l'assunzione di una pillola oltre le 12 h di periodo finestra rispettivamente nelle utilizzatrici di minipillole tradizionali, Cerazette® e contraccettivi orali combinati. L'incidenza di ovulazione è risultata essere del 38% nelle pazienti che facevano uso di minipillole, dell'1% nelle pazienti che assumevano Cerazette® e dello 0.8% nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati (12).

La minipillola è oggi utilizzata anche nella terapia della sindrome premenstruale (PMS). In tale sindrome risultano ridotte le concentrazioni di alcuni metaboliti del progesterone: pregnanolone, allopregnanolone. Quest'ultimo è considerato il più potente ansiolitico endogeno ed esplica tale effetto legandosi al recettore del GABA e comportandosi come agonista. La somministrazione di progesterone e di suoi derivati sembra determinare un miglioramento della sintomatologia.

La cefalea rappresenta un disturbo molto comune che accompagna la donna attraverso le varie fasi della sua vita riproduttiva. E' stata ampiamente documentata una correlazione tra cefalea e ormoni sessuali e sono stati acquisiti dati importanti riguardo ai meccanismi che condizionano la presenza di cefalea in relazione al ciclo mestruale, alla gravidanza, all'utilizzo di contraccettivi e al periodo perimenopausale. La fluttuazione dei livelli di estrogeni rappresenta un fattore scatenante per gli attacchi di emicrania nelle donne in premenopausa. Martin et al. hanno evidenziato come la somministrazione quotidiana di Cerazette® può risultare preventiva nei riguardi degli attacchi di emicrania, a differenza dei contraccettivi orali combinati (13).

CONCLUSIONI

La premenopausa rappresenta un importante periodo di transizione nel corso della vita di una donna, durante il quale possono svilupparsi una serie di disturbi sia di ordine fisico che psicologico.

Il Progesterone e i suoi derivati si sono dimostrati utili nel trattamento di diverse condizioni patologiche molto frequenti in questo periodo di transizione. Tuttavia in premenopausa è opportuno raccomandare, soprattutto alle pazienti obese, di modificare stile di vita evitando il fumo di sigaretta, aumentando l'attività fisica, e riducendo gli stress familiari o lavorativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76(5):874-8.
2. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55:699-706.
3. McLachlan RI, Robertson DM, Healy DL, et al. Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:954-61.
4. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998; 19:397-428.
5. El-Hemaidi I, Gharaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 9(6):513-20.
6. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *BJOG* 1990; 97:690-4.
7. Coulter A, Peto V, Jenkinson C. Quality of life and patient satisfaction following treatment for menorrhagia. *Fam Pract* 1994; 11(4):394-401.
8. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47:277-83.
9. Sitruk-Ware R. New Progestogens. A review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging* 2004; 21(13):865-83.
10. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits. *Menopause* 2002; 9(1):6-15.
11. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9252):273-7.
12. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 2005; 71(1):8-13.
13. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part 2. *Headache* 2006; 46(3):365-86.