

RUOLO ATTUALE DEI PROGESTINICI NEL TRATTAMENTO DELL' ENDOMETRIOSI

Eleonora Ralli

Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche dell'università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Eleonora Ralli

Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche dell'università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Via B. Tecchi 10, 01100 Viterbo (Vt) Italia

tel: +39 3285367376; fax: +39 0761 354165; e-mail: eleonora.ralli@gmail.com

ABSTRACT

Endometriosis is an estrogen- dependent chronic inflammatory disease, that can be effectively cured by definitive surgery, an option generally not accepted by patients wishing to preserve fertility. The most common choice is conservative surgery, that is often associated with only partial relief or recurrence of symptoms. Therefore, medical therapies constitute an important complement to surgery. However, medical therapies aren't cytoreductive but they only suppress the implants. This implies prolonged period of treatments and only medications with a favourable safety, tolerability, efficacy, cost profile should be chosen. Progestins have all these skills and for this reason in last years interest grows towards them. The purpose of this study is to offer a complete view of the use of progestins in the treatment of endometriosis. We have analyzed the whole literature on progestins in endometriosis through the most important journals via www.pubmed.com. Progestins today have their place in the symptomatic management of pain and other symptoms caused by endometriosis, when long term medication is indicated, or when repeated courses of treatment are acceptable. They have no place in the treatment of severe endometriosis or infertility but they are used in the early stages or in recurrent disease.

Key words: *endometriosis; pelvic pain; progestins*

RIASSUNTO

L' endometriosi è una patologia infiammatoria cronica estrogeno-dipendente che può essere definitivamente curata solo con la chirurgia demolitiva, opzione non accettata dalle pazienti che desiderano preservare la propria fertilità. L' intervento eseguito più comunemente è quindi la chirurgia conservativa, che tuttavia si associa solo ad un parziale sollievo del dolore o a ricorrenza dello stesso. Il trattamento medico diviene allora, un importante complemento alla chirurgia. Le terapie mediche però non sono citoreducenti, ma determinano una quiescenza degli impianti endometriocici. Questo implica che la terapia debba essere prolungata e che vengano scelti farmaci con buon profilo di sicurezza, tollerabilità, efficacia e costo. I progestinici rispondono a queste caratteristiche e perciò negli ultimi anni si è riaperto l' interesse nei loro confronti. Obiettivo di questo lavoro è fornire un quadro completo del ruolo svolto dai progestinici nel trattamento dell' endometriosi. Lo scopo è stato raggiunto analizzando la letteratura riguardante l' argomento, tratta dalle più importanti riviste, tramite www.pubmed.com. Ad oggi i progestinici hanno il loro ruolo nel controllo del dolore e di altri sintomi correlati con l' endometriosi, quando sono richiesti lunghi periodi di terapia o terapie ripetute nel tempo. Non sono efficaci nell' endometriosi severa o nel trattamento dell' infertilità ma negli stadi precoci e nelle ricorrenze di malattia.

Parole chiave: *endometriosi; dolore pelvico; progestinici*

INTRODUZIONE

L' endometriosi è una patologia infiammatoria cronica estrogeno- dipendente (1), fortemente invalidante, che colpisce quasi esclusivamente le donne in età fertile tra i 30 e i 40 anni (2). Il trattamento di questa malattia può essere medico, chirurgico o basarsi su entrambi. La terapia medica è un intervento puramente

sintomatico e non curativo e alla sua sospensione di regola la malattia riprende il suo decorso (3-7). Per questo, l' orientamento attuale è quello di impiegare farmaci ben tollerati, efficaci, sicuri ed economici che possano essere utilizzati per lunghi periodi di tempo. In questo contesto stanno sempre più acquistando un ruolo di rilievo i progestinici. Questi farmaci sono impiegati nel trattamento dell' endometriosi da oltre

30 anni, ma l' interesse nei loro confronti si è recentemente riaperto dopo un lungo periodo di oblio (8). Nel corso del tempo sono stati utilizzati diversi tipi di progestinici: sia derivati del progesterone, come il medrossiprogesterone acetato (MPA) e il diidrogesterone, sia derivati del C 19-nortestosterone, come il noretisterone, il linestrenolo, il desogestrel ed il dienogest. Essi differiscono per la potenza d' azione sull' asse ipotalamo- ipofisario e per il diverso impatto sui processi metabolici, sul tessuto mammario e sugli organi genitali. Ciò che li accomuna è, invece, la trasformazione secretiva che determinano nell' endometrio preparato dagli estrogeni, anche se, per avere questo effetto, sono richiesti diversi dosaggi dei differenti derivati.

Il meccanismo d' azione dei progestinici sugli impianti endometriosi rimane ancora poco chiaro ed è tuttora oggetto di dibattito, nonostante i numerosi lavori condotti.

I progestinici agiscono sia a livello centrale che periferico. A livello centrale determinano una marcata azione antigonadotropica, inibendo i neuroni ipotalamici che sintetizzano e rilasciano l' ormone liberante gonadotropine (GnRH). Questo determina una ridotta secrezione dell' ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell' ormone luteinizzante (LH), con conseguente blocco della sintesi gonadica di steroidi e creazione di un clima ipoestrogenico che favorisce l' atrofia endometriale.

A livello periferico invece hanno attività anti-angiogenetica, anti- infiammatoria ed immunomodulante.

Dati ormai accertati sono che i progestinici prevengono l' impianto e la crescita dell' endometrio ectopico inibendo sia l' angiogenesi, attraverso la soppressione del VEGF e dell' EGF, sia l' espressione delle metalloproteinasi di matrice (MMP), in particolare la MMP-2 (9). Inoltre i progestinici provocherebbero un' inibizione di RANTES, una famiglia di chemochine proinfiammatorie sintetizzate dall' endometrio ectopico ed eutopico, determinando quindi un effetto anti- infiammatorio (10).

In figura 1 sono schematizzate le principali azioni svolte dai progestinici nel trattamento dell' endometriosi.

MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati i più recenti lavori presenti in letteratura in lingua inglese in cui si è studiato il ruolo dei progestinici nel trattamento del dolore pelvico associato all' endometriosi. Gli studi di seguito presentati, pubblicati su prestigiose riviste, sono stati ricercati tramite www.pubmed.com utilizzando come parole chiave: endometriosi, progestinici, dolore pel-

vico. I trials inclusi che confrontano i progestinici con altre terapie mediche sono tutti studi clinici controllati randomizzati.

RISULTATI

Nel corso degli anni sono stati analizzati numerosi tipi di progestinici e diversi studi ne hanno comparato l' efficacia rispetto ad altri trattamenti, confermandone il ruolo fondamentale nella gestione terapeutica delle pazienti affette da endometriosi. Storicamente il progestinico più utilizzato nell' endometriosi è il MPA (11-12), il quale è un 17 idrossiderivato con moderata attività androgenica ed effetti limitati sull' assetto lipoproteico. La somministrazione orale di questo progestinico è stata valutata in due trials randomizzati controllati pubblicati nel 2000 e nel 2001 (13-14), tuttavia, ad oggi la via di somministrazione più utilizzata e comoda è la via intramuscolare in formulazione depot, data al dosaggio di 150 mg ogni 3 mesi. I primi studi che ne dimostravano l' efficacia nell' endometriosi, sono stati pubblicati nel 1996 da Vercellini et al. (15) ed i risultati di questi sono stati confermati recentemente in due studi randomizzati condotti nel 2006, per investigare una nuova formulazione sottocutanea di MPA di 104 mg e dimostrarne la pari efficacia rispetto al Leuprolide acetato dato al dosaggio di 3.75 o 11.25 mg (analogo del GnRH) (16-17). Il MPA è risultato essere un farmaco efficace, sicuro ed economico nonostante alcuni effetti avversi come l' aumento di peso, sanguinamenti, perdita della libido, depressione, cefalea e vampate di calore. Si è visto inoltre che l' uso prolungato di MPA può determinare una demineralizzazione ossea secondaria all' ipoestrogenismo e questo quindi ne limita spesso l' uso nelle adolescenti (18-20).

Altri due progestinici studiati e di provata efficacia sono il Noretisterone acetato (NETA) ed il Ciproterone acetato (CPA).

Il NETA è un potente progestinico derivato del 19 nortestosterone. La sua efficacia è stata studiata per la prima volta da Muneyyirci-Delale e Karacan in 52 donne con endometriosi sintomatica. Somministrato al dosaggio di 20 mg al dì per 6 mesi, è risultato efficace nell' 84% delle pazienti (21). Il NETA offre numerosi vantaggi nel trattamento prolungato dell' endometriosi, perché permette un buon controllo dei sanguinamenti uterini rispetto agli altri progestinici, ha un effetto positivo sul metabolismo del calcio e, a bassi dosaggi, non altera il profilo lipidico (22).

Altro studio rilevante per quanto riguarda il NETA, è quello di Ferrero et al. del 2009 in cui l' efficacia del NETA è stata confrontata con quella del Letrozolo

(inibitore dell'aromatasi)+NETA in donne con endometriosi del setto retto-vaginale. I risultati sono stati i seguenti: le pazienti che avevano assunto la terapia combinata mostravano un miglioramento lievemente superiore della sintomatologia dolorosa, ma gli effetti collaterali erano nettamente inferiori nel gruppo trattato con solo NETA (23).

Il CPA invece è un derivato del 17 idrossiprogesterone con proprietà anti androgeniche e anti gonadotropiche. Il CPA è stato utilizzato per la prima volta nel trattamento dell'endometriosi da Fedele et al. al dosaggio di 27 mg al dì (24). Successivamente Moran et al. hanno valutato la sua efficacia applicando un trattamento di 6 mesi a dosaggio ridotto (10 mg al dì) (25). Recentemente, sono stati pubblicati studi randomizzati in cui si sono comparati gli effetti del trattamento con CPA (12.5 mg al dì) con l'uso di estroprogestinici, somministrati in continuo per 6 mesi, mostrandone la pari efficacia (26). Si è dimostrato un farmaco efficace e sicuro, in grado di ridurre la dispareunia, la dismenorrea e il dolore pelvico, con limitati effetti collaterali.

Da qualche anno è stato introdotto in commercio un dispositivo intrauterino liberante Levonorgestrel (IUD-LNG). Il Levonorgestrel è un potente progestinico che deriva dal 19 nortestosterone con attività androgenica e anti-estrogenica sull'endometrio e generalmente non inibisce l'ovulazione. Si tratta di uno IUD a forma di T che rilascia costantemente Levonorgestrel alla dose di 20 mcg al dì per 5 anni ed è dotato di un profondo effetto atrofizzante a livello dell'endometrio. Fedele et al. hanno utilizzato lo IUD-LNG nel trattamento medico dell'endometriosi del setto retto-vaginale, ottenendo una significativa riduzione della dismenorrea, del dolore pelvico, della dispareunia profonda, nonché delle dimensioni degli impianti endometriosi (27). L'utilizzo dello IUD-LNG appare pro-

mettente 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. Nel 2005, uno studio pubblicato da Petta et al. conferma ulteriormente l'efficacia terapeutica dello IUD-LNG nel ridurre il dolore pelvico nell'endometriosi, confrontandolo con il Leuprolide acetato, dato al dosaggio di 3.75 mg al mese per 6 mesi (28).

Per quanto riguarda, infine, un altro progestinico molto studiato, ovvero il Dienogest, tra il 1990 ed il 2010 abbiamo trovato 3 trials randomizzati controllati in cui il farmaco è stato comparato con gli analoghi del GnRH, rispettivamente: il Triptorelin, il Buserelin e il Leuprolide acetato. In tutti e 3 i trials si è dimostrata una pari efficacia delle due categorie farmacologiche nel ridurre il dolore associato alla malattia. Il principale effetto collaterale riscontrato per il Dienogest è stato il sanguinamento uterino irregolare, che tuttavia si è visto che tende a ridursi con il protrarsi del trattamento(29-31).

I risultati dei suddetti studi comparativi sono riassunti in tabella 1.

Tabella 1: principali studi sull'efficacia dei progestinici nel trattamento del dolore pelvico associato ad endometriosi

Studi	Numero di pazienti reclutate	Progestinici	Altri farmaci	Periodo di trattamento (mesi)
Vercellini et al. (1996)	80	MPA (150 mg/3 mesi)	Danazolo+(Etinilestradiolo+Desogestrel) (50 mg/die)+(0.02 mg+0.15 mg/die)	12
Cosson et al. (2002)	142	Dienogest (2 mg/die)	Triptorelina (3.75 mg depot/28 giorni)	4
Vercellini et al. (2002)	90	CPA (12.5 mg/die)	Etinil stradiolo+ Desogestrel (0.02 mg+0.15 mg/die)	6
Petta et al. (2005)	82	LNG- IUD	Leuprolide (3.75 mg depot/28 giorni)	6
Crosignani et al. (2006)	299	MPA (104 mg/3 mesi)	Leuprolide (3.75 o 11.25 mg depot/28-90 giorni)	6
Schlaff et al. (2006)	274	MPA (104 mg/3 mesi)	Leuprolide (11.25 mg depot/3 mesi)	6
Harada et al. (2009)	271	Dienogest (2 mg/die)	Buserelin (900 mg/die)	6
Ferrero et al. (2009)	82	Letrozolo+ NETA (2.5 mg+ 2.5 mg/die)	NETA (2.5 mg/die)	6
Strowitzki et al. (2010)	252	Dienogest (2 mg/die)	Leuprolide (3.75 mg depot/28 giorni)	6

DISCUSSIONE

Negli ultimi anni è molto accresciuto l' interesse per la patologia endometriosa, in particolare molte ricerche sono state fatte al fine di trovare farmaci sempre più efficaci per un miglior controllo della malattia. Sono state proposte fino ad oggi diverse categorie farmacologiche ed altrettante si stanno proponendo per il futuro, anche se ancora non è stato trovato il farmaco ideale. In particolare il Danazolo e gli analoghi del GnRH sono stati a lungo e ancora sono considerate terapie ottimali per il trattamento del dolore pelvico associato all' endometriosi. Attualmente però, essendo l' endometriosi una patologia cronica, ci si orienta di

più verso l' impiego di farmaci meglio tollerati, con un impatto metabolico limitato e quindi utilizzabili per lunghi periodi di tempo. Questo porterebbe ad un controllo maggiore della malattia, ad un ridotto tasso di reinterventi e quindi anche ad una maggiore preservazione della futura fertilità. In questo contesto stanno acquistando sempre più rilievo i progestinici, che essendo inoltre farmaci economici, potrebbero davvero rappresentare la terapia del futuro nella gestione dei sintomi endometriosi, in particolare del dolore pelvico. Ulteriori studi sono ancora necessari per chiarire il tipo di progestinico migliore da utilizzare, la lunghezza ottimale del trattamento ed il dosaggio più efficace.

BIBLIOGRAFIA

1. Giudice LC Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362:2389-2398
2. Houston DE, Noller KL, Melton LJ et al. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:787-800
3. 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.
4. Redwine DB Endometriosis persisting after castration: clinical characteristics and results of surgical management. *Obstet Gynecol* 1994; 83:405-13
5. Howard FM Laparoscopic evaluation and treatment of women with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1:325-331
6. 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
7. 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
8. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G et al. Progestinici ed endometriosi. In *Endocrinologia (Aggiornamento Permanente in Ostetricia e Ginecologia)* 2003; volume 7, numero 1.
9. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Ong D et al. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 955:139-46
10. Zhao D, Lebovic DI, Taylor RN Long-term progestin treatment inhibits RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) gene expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(6):2514-9
11. Roland M, Leisten D, Kane R Endometriosis therapy with medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1976; 17:920-4
12. 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
13. Harrison RF, Barry-Kinsella C Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2000; 74(1):24-30
14. Bergqvist A, Theorell T Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(7):628-37
15. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(2):396-401
16. Crosignani PG, Luciano A, Ray A et al Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod.* 2006; 21(1):248-56
17. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril.* 2006; 85(2):314-25
18. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a

- prospective study. *Epidemiology*. 2002; 13(5):581-7
19. Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2004; 82(6):1580-6
 20. Shaarawy M, El-Mallah SY, Seoudi S, Hassan M, Mohsen IA Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception*.2006; 74(4):297-302
 21. Muneyyirci-Delale O, Karacan M Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med*. 1998; 43(1):24-7. Erratum in: *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44(4):215
 22. Riis BJ, Lehmann HJ, Christiansen C Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs. A review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(4):1101-16
 23. Ferrero S, Camerini G, Ragni N et al. Letrozole combined with norethisterone acetate compared to norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24:3033-3041
 24. Fedele L, Arcaini L, Bianchi S et al. Comparison of cyproterone acetate and danazol in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis *Obstet Gynecol*.1989; 73(6):1000-4
 25. Morán C, Alcivia JC, García-Hernández E et al. Treatment of endometriosis with cyproterone acetate. Preliminary report. *Arch Med Res*. 1996; 27(4):535-8
 26. Vercellini P, De Giorgi O 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(1):52-61
 27. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-8
 28. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:1993-1998
 29. Cosson M, Querleu D, Donnez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77:684-692
 30. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis-a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91:675-681
 31. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open label trial. *Hum Reprod* 2010; 25:633-641