

Il trattamento farmacologico dell'Endometriosi: Obiettivi e limiti

Silvia von Wunster e Giuseppe Amuso

U.O. di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale di Alzano Lombardo (BG)

In passato l'obiettivo della terapia, medica o chirurgica, dell'endometriosi era quello di eradicare la malattia od almeno di indurre una regressione.

Oggi, in considerazione della complessità degli eventi eziopatogenetici che stanno alla base della patologia endometriosica, la terapia mira ad interrompere gli eventi patogenicamente significativi e soprattutto a controllare il dolore.

L'obiettivo della terapia medica è quello di agire sull'ambiente endocrino nel tentativo di renderlo ostile alla manifestazione della malattia. Questo è possibile allorché venga indotta una alterazione ormonale che determini un quadro di pseudo-gravidanza o di pseudo-menopausa o di anovulazione cronica.

La terapia medica dell'endometriosi mira essenzialmente a ridurre il sintomo dolore.¹

È stato infatti ormai ripetutamente e definitivamente dimostrato che non vi è alcun effetto favorevole di qualsiasi terapia medica per l'infertilità associata all'endometriosi.²

I farmaci

DANAZOLO

(danatrol 200mg 30 cps 25,07 euro- costo mensile ca 75 euro)

Commercializzato agli inizi degli anni '70 con la specifica indicazione dell'endometriosi, è rimasto a lungo il farmaco di riferimento per qualsiasi valutazione clinica comparativa di nuove opzioni terapeutiche in studi prospettici randomizzati.

È in grado di indurre un clima ipoestrogenico- iperandrogenico altamente ostile all'endometriosi.³

Il dosaggio raccomandato è di 600-800 mg/die. Dosaggi inferiori sono risultati meglio tollerati ma meno efficaci.⁴⁻⁷

Presenta importanti effetti collaterali legati all'iperandrogenismo e all'azione sul metabolismo lipidico che ne riducono molto la tollerabilità.⁸

GESTRINONE

(*Dimetrose 10 cps 2,5 mg 85,98 euro - Costo mensile ca 78 euro*)

È un farmaco long-acting, con caratteristiche simili a quelle del danazolo, rispetto al quale risulta meglio tollerato.

Il dosaggio consigliato è di 5 mg alla settimana in due somministrazioni.^{9,10}

PROGESTINICI

L'interesse nei confronti dei progestinici si è riaperto negli ultimi dieci anni, in risposta alla richiesta di farmaci a basso costo, con buon profilo di tollerabilità e che possano essere utilizzati per lunghi periodi.

Agiscono determinando la decidualizzazione del tessuto endometriale, fino alla atrofia.

Haney e Weinberg per primi dimostrarono che il trattamento con progestinici ha anche un effetto antinfiammatorio. La somministrazione di 30 mg/die di MAP per quattro mesi riduceva infatti significativamente il volume del liquido peritoneale, il numero dei leucociti e il punteggio dell'AFS.¹¹

Presentano frequenti effetti collaterali rappresentati dai sanguinamenti atipici, dalla depressione e dalla ritenzione idrica.

MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO

(*Farlutal, Provera G 12 cpr 10 mg-10,30 euro ; costo mensile 38.25-127 euro*)

Il farmaco più studiato è stato il medrossiprogesterone acetato di cui è stata dimostrata l'efficacia sul dolore correlato all'endometriosi in studi randomizzati, superiore al placebo e non inferiore al danazolo e agli analoghi del GnRH.¹²⁻¹⁴

Gli studi più recenti hanno dimostrato l'efficacia del MAP anche a basse dosi 15-50 mg, che consentono di migliorare il profilo di tollerabilità.¹⁴

L'efficacia del MAP è stata dimostrata anche nella forma depot da uno studio di Vercellini che confrontava la terapia con DMPA alla dose di 150mg ogni tre mesi, rispetto alla associazione tra un contraccettivo orale e danazolo a dose molto bassa (50 mg/die).¹⁵

NORETISTERONE ACETATO

(*Primolut Nor 10mg 30 cpr 6,29 euro, costo mensile 1,69-6,29 euro*)

Risultati preliminari evidenziano la sua efficacia, anche a basse dosi (2.5mg), con effetti collaterali limitati e a fronte di costi bassissimi, che ne consentirebbero un utilizzo a lungo termine.¹⁶

Mancano ancora tuttavia studi randomizzati a dimostrarne l'efficacia nei confronti del placebo e degli altri farmaci comunemente utilizzati per la terapia dell'endometriosi.

PROGESTINICI INTRAUTERINI

(*Mirena 180, 76 euro - Costo mensile per 5 anni d'uso 3 euro*)

Nella ricerca di una terapia che consentisse di mirare l'azione terapeutica ad organi specifici, riducendone l'impatto metabolico generale, sono stati effettuati due studi sulle possibili applicazioni di uno IUD medicato al levonorgestrel.

Vercellini ne ha dimostrato l'efficacia sulla dismenorrea, mentre Fedele ha evidenziato gli effetti positivi sull'endometriosi del setto rettovaginale persistente dopo terapia chirurgica conservativa non radicale.

In entrambi gli studi comunque si sono evidenziati effetti collaterali di tipo metabolico (aumento ponderale, acne, seborrea, mastodinia) che testimoniano un significativo assorbimento uterino del farmaco.^{17,18}

ESTROPROGESTINICI

(*costo mensile a seconda del prodotto commerciale 1,81- 12,50 euro*)

I contraccettivi orali sono da molti anni utilizzati nella terapia dei dolori pelvici e della dismenorrea associati all'endometriosi. Sono peraltro gli unici farmaci che consentono di preservare il ciclo mestruale.

Nonostante la loro efficacia sia nota a tutti i ginecologi, sono presenti soltanto due studi randomizzati che ne valutano il possibile impiego nell'endometriosi.

Vercellini ha confrontato un contraccettivo a basso dosaggio somministrato in modo ciclico rispetto al Goserelin, somministrati per sei mesi, nel trattamento del dolore associato all'endometriosi.

Al termine della terapia la disparesia profonda era significativamente migliorata in entrambi i gruppi, con risultati migliori con il GnRH agonista. Il dolore non mestruale era diminuito sostanzialmente senza differenze tra i due gruppi. La dismenorrea era significativamente ridotta con l'assunzione del contraccettivo orale. La percentuale di recidive dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia era sovrapponibile nei due gruppi.¹⁹

Parazzini ha invece valutato se la somministrazione di un analogo prima dell'inizio della pillola ciclica desse risultati migliori sul trattamento del dolore rispetto al solo trattamento con la pillola ciclica per un anno. I sintomi algici risultavano ridotti in entrambi i gruppi senza differenze significative.²⁰

Non vi sono quindi dati a supporto delle convinzioni che le combinazioni estroprogestiniche debbano essere usate come farmaci di seconda linea.

La somministrazione ciclica può però non consentire una riduzione accettabile della dismenorrea. Pur non esistendo studi formali di confronto tra somministrazione ciclica e

continua degli estroprogestinici, la somministrazione in continua potrebbe risolvere il sintomo dismenorrea, senza determinare effetti collaterali.

ANALOGHI DEL GnRH

(costo mensile medio 200 euro)

Inducono una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo con conseguente ipoestrogenismo.

Nel corso degli anni '90 hanno rappresentato lo standard terapeutico di riferimento per la terapia medica dell'endometriosi.

Teoricamente, consentendo di mantenere un profondo stato di ipoestrogenismo, rappresentano il farmaco più efficace nella terapia dell'endometriosi.

Secondo l'ipotesi di Barbieri, la soglia estrogenica minima per l'endometriosi è di 50 pg/ml ed è probabile che il meccanismo d'azione comune a tutti i farmaci attivi nell'endometriosi risieda nel mantenimento dei livelli estrogenici entro tali limiti di sicurezza, con l'eliminazione dei picchi ciclici di estradiolo, segnatamente quelli ovulatori.²¹ Gli analoghi sarebbero i farmaci più efficaci perché inducono concentrazioni plasmatiche di estradiolo nettamente inferiori e più stabili rispetto ad altri trattamenti, con un andamento tale da coprire eventuali oscillazioni della soglia estrogenica di sensibilità.

La loro efficacia e il loro profilo di tollerabilità sono stati valutati da una review del Cochrane del 1999, che prendeva in considerazione 26 studi randomizzati di cui:

- 15 studi di confronto con il Danzolo
- 5 studi di confronto tra GnRH e l'associazione GnRH-E/P
- 3 studi di confronto tra diverse forme e dosaggi di GnRH
- 1 studio di confronto tra E/P e l'associazione GnRH-E/P
- 1 studio di confronto tra GnRH e E/P
- 1 studio di confronto con il placebo

Complessivamente veniva dimostrata l'efficacia sovrapponibile a quella degli altri farmaci, con un profilo di tollerabilità migliore rispetto al Danzolo.²²

Gli effetti collaterali della terapia con analoghi sono quelli correlati all'ipoestrogenismo, in particolare la sintomatologia vasomotoria e la perdita di massa ossea in caso di terapie prolungate, non sempre pienamente recuperabile alla sospensione del trattamento.

Sono stati pertanto proposti schemi di add-therapy con estroprogestinici o con altri farmaci, che hanno dimostrato in diversi studi di essere in grado di evitare la perdita di

massa ossea e l'insorgenza dei sintomi vasomotori, pur mantenendo invariata l'efficacia terapeutica.²³ Recentemente è stato utilizzato a questo scopo anche il Tibolone con risultati incoraggianti.²⁴

Un approccio diverso è quello rappresentato dalla draw-back therapy che consiste nel ridurre il dosaggio di un farmaco dopo un primo periodo in cui viene utilizzato a dosaggio pieno, allo scopo di ridurre i possibili effetti di un ipoestrogenismo prolungato. I primi studi sembrano dare risultati incoraggianti.²⁵

La terapia del dolore

TERAPIA MEDICA

L'efficacia della terapia medica nel controllo del dolore associato all'endometriosi è dimostrata da due studi randomizzati:

1. Telimaa 1987: Confronto tra MAP-Danazolo e placebo somministrati per sei mesi. Entrambi i farmaci dimostravano la superiorità rispetto al placebo nella terapia del dolore, sia alla fine della terapia, che dopo 6 mesi dalla sospensione.¹²
2. Dlugi 1990: Confronto tra analoghi del GnRH e placebo con dimostrazione della efficacia dell'analogo dopo tre mesi di terapia.²⁶

Tutti gli studi di confronto tra i vari farmaci utilizzati per il trattamento della sintomatologia dolorosa correlata all'endometriosi dimostrano una efficacia sovrapponibile per tutti i farmaci, con profili di tollerabilità e costi molto diversi.

TERAPIA CHIRURGICA

Non esistono studi randomizzati di confronto tra la terapia medica e la chirurgia per il trattamento del dolore associato all'endometriosi.

In letteratura è presente soltanto uno studio di valutazione dell'efficacia della terapia chirurgica conservativa sul dolore.²⁷ La Laparoscopia operativa, rispetto a quella diagnostica, determinava una riduzione significativa del dolore nel 62% delle pazienti, con risultati persistenti a distanza di sei mesi.

Diversi studi clinici non hanno evidenziato alcuna differenza tra le diverse tecniche chirurgiche né sulla via di accesso laparoscopica o laparotomia.²⁸⁻²⁹

La percentuale di recidive ad un anno è piuttosto elevata ed è di circa il 44%.²⁷

TERAPIA POST-CHIRURGICA

La terapia chirurgica conservativa è generalmente considerata il trattamento di scelta nelle forme avanzate di endometriosi sintomatica.

Tuttavia i risultati sono spesso insoddisfacenti e le recidive molto frequenti.

La terapia medica adjuvante dovrebbe teoricamente sterilizzare i foci microscopici, indurre l'assorbimento delle lesioni residue, ridurre la disseminazione iatrogena e ridurre le aderenze postoperatorie. La conseguenza dovrebbe essere la risoluzione del dolore e un miglioramento della prognosi riproduttiva.

In letteratura sono presenti quattro studi randomizzati di valutazione della terapia medica postchirurgica.³⁰⁻³³ In particolare i risultati di un ampio studio multicentrico italiano (Vercellini 1999) dimostrano che la terapia con analoghi del GnRH per 6 mesi consente di aumentare l'intervallo libero dalla sintomatologia.³³

Non viene invece dimostrata alcuna influenza sulla prognosi riproduttiva.

Ruolo nella terapia dell'infertilità

Un'ampia metanalisi di Hughes comprendente 12 studi sulla terapia medica della infertilità correlata all'endometriosi dimostra che nessun farmaco modifica la prognosi riproduttiva.²

Non c'è dunque spazio per la terapia medica dell'infertilità associata alla endometriosi.

La terapia empirica

La terapia empirica viene utilizzata frequentemente in ginecologia quando segni o sintomi suggeriscono una particolare diagnosi e le eventuali conseguenze un trattamento non accurato sono minime.

Uno studio di Ling randomizzato in doppio-cieco permette di concludere che, dopo un'accurata valutazione che escluda altre patologie è appropriato proporre una terapia con analoghi del GnRH per tre mesi. Questo approccio si accompagna ad un miglioramento significativo della dismenorrea e del dolore pelvico.³⁴

È stato valutato che nelle pazienti selezionate con tale modalità, l'endometriosi sarebbe presente nel 78-87% dei casi prima dell'inizio della terapia con l'analogo.

Endometrioma

Poco chiaro è il ruolo della terapia medica nel caso in cui l'ecografia dimostri la presenza di un endometrioma.

L'ecografia transvaginale ha una sensibilità dell'83% ed una specificità del 98% per la diagnosi di endometrioma.³⁵ Tuttavia prima di indirizzare alla terapia medica una paziente con sospetto endometrioma, è importante tenere presente i rischi e le conseguenze di un eventuale errore diagnostico.

La terapia con analoghi del GnRH è in grado di determinare una riduzione del 25% del volume degli endometriomi nell'80% dei donne trattate, contro il 30% in caso di terapia con danazolo.³⁶

Il trattamento preoperatorio riduce la flogosi e lo spessore della parete ma non modifica i tempi operatori, né la percentuale di recidive.³⁷

Non ci sono studi sull'efficacia della terapia medica nei confronti del dolore associato agli endometriomi.

Non ci sono studi che valutino l'efficacia dei progestinici o degli estrogeni.

Endometriosi extrapelvica

Il trattamento farmacologico dell'endometriosi extrapelvica si è dimostrato efficace in tre studi che utilizzavano gli analoghi del GnRH o il Danazolo.³⁸⁻⁴⁰

Appare evidente in caso di endometriosi extrapelvica, l'importanza di escludere la presenza di altre patologie, potenzialmente gravi, prima di avviare il trattamento farmacologico.

Endometriosi Asintomatica

Nelle pazienti asintomatiche, in cui la diagnosi di endometriosi è stata effettuata casualmente in concomitanza di interventi chirurgici sulla pelvi, la condotta di attesa appare la più appropriata. Questo anche in considerazione dell'imprevedibilità del decorso della malattia, con la possibilità di una regressione spontanea.⁴¹

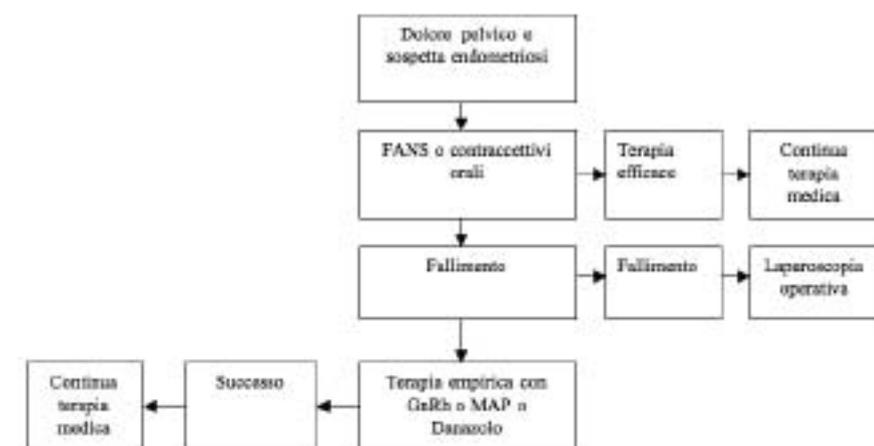


Fig. N. 1. Raccomandazioni per la terapia medica del dolore associato all'endometriosi



Fig. N.2 Raccomandazioni per la terapia dell'infertilità associata all'endometriosi

Bibliografia

- Olive DL, Pritts EA: Treatment of endometriosis. N Eng J Med, 2001; 345:266-275
- Hughes E, Fedorkow DM, Collins JA, Vandekerkhone P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). In: The Cochrane library, issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and sons, Ltd.
- Greenblatt RB, Dmowski WP, Mahesh VB, Scoler HFL. Clinical studies with an antigonadotropin-danazol. Fertil Steril 1971; 22:9-18
- Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. Am J Obstet Gynecol 1981; 139:645-54
- Moore EE, Harger JH et al. Management of pelvic endometriosis with low-dose danazol. Fertil Steril 1981; 36: 15-9.
- Dmowski WP et al. Variable effects of endometriosis at 4 low-dose levels. Obstet Gynecol 1982; 59: 408-15.
- Vercellini P et al. Very low dose danazol for relief of endometriosis associated pelvic pain: a pilot study. Fertil Steril 1994; 62:1136-42
- Buttram VC Jr et al. Interim report of a study of danazol for the treatment of endometriosis. Fertil Steril 1982; 37:478-83
- Kaupilla A et al. Effects of gestrinone in endometriosis and endometrium. Fertil Steril 1985;44:466-70.
- Venturini PL et al. Endocrine, metabolic, and clinical effects of Gestrinone in women with endometriosis. Fertil Steril 1989; 52: 589-95
- Haney AF, Weinberg JB. Reduction of the intraperitoneal inflammation associated with endometriosis by treatment with medroxyprogesterone acetate. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:450-4.
- Telimaa S et al. Placebo-controlled comparison of Danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. Gynecol Endocrinol 1987; 1:13-23
- Harrison RF et al. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Fertil Steril 2000; 74:24-30.
- Bergquist A et al. Changes the quality of life after hormonal treatment of endometriosis. Acta Obstet Scand 2001; 80:628-37).
- Vercellini P 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; 175:396-401
- Muneyyirci-Delale O et al. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. Int J Fertil Womens Med 1998; 43:24-7
- Fedele L et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril 2001;75:505-8
- Vercellini P et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 1999;72:505-8
- Vercellini et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 1993;60(1):75-9
- Parazzini et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;88:11-4
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis. The estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol. 1992;166:740-5
- Prentice A et al. Gonadotrophin releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and sons, Ltd.
- Surrey ES Ad-back therapy and gonadotrophin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-back Consensus Working Group. Fertil Steril 1999;71:420-4.
- Lindsay PC et al. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). Fertil Steril 1996;65:342-8.
- Tahara M et al. Treatment of endometriosis with a decreasing dosage of a gonadotrophin-releasing hormone agonist (nafarelin): a pilot study with low-dose agonist therapy (dow-back therapy). Fertil Steril 2000; 73:799-804.
- Dlugi AM et al. Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treat-

- ment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double blind study. *Fertil Steril* 1990;54:419-27
27. Sutton CJG 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
 28. Crosignani PG et al. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66:706-11
 29. Bateman BG et al. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril* 1994; 62:690-5.
 30. Telimaa S et al. Placebo-controlled comparison of Danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:363-71
 31. Hornstein MD et al. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:860-4
 32. Parazzini F et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1205-7
 33. Vercellini P et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 199;106:672-7
 34. Ling FW. Randomized controlled trial of leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; 93:51-58
 35. Guerriero S et al. The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995; 22:20-22
 36. Donnez J et al. Evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone, lynestrenol, buserelin spray and buserelin implant, in the treatment of endometriosis associated infertility. In: Chadha DR eds. *Current concepts in endometriosis*. New York: Alan R Liss Inc. 1990:427-442
 37. Muzii L et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996;65:1235-7
 38. Shek Y et al. Endometriosis with a pleural effusion and ascites. Report of a case treated with nafarelin acetate. *J Reprod Med* 1995;40:540-2
 39. Espulella J et al. Pulmonary endometriosis: conservative treatment with GnRH agonists. *Obstet Gynecol* 1991;78:535-7
 40. Johnson WM et al. Pulmonary endometriosis: treatment with danazol. *Obstet Gynecol* 1987;69:506-7
 41. ACOG Practice Bulletin. Medical management of endometriosis. N.11, December 1999

Torsione isolata della Tuba: un caso clinico

Vittorio Bruno Ercolano, Francesco Manganaro, Salvatore Ercolano

U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia P.O. Vico Equense "De Luca E Rossano"

Riassunto

Il dolore addominale acuto nella donna è una situazione di frequente riscontro in pronto soccorso, e, in genere, richiede anche una visita ginecologica al fine di stabilire la causa del dolore.

Generalmente nelle donne giovani, e soprattutto nelle donne che non hanno rapporti sessuali, va esclusa la possibilità di una appendicite acuta.

La visita e l'ecografia ginecologica, tende ad escludere la possibilità che la sintomatologia dolorosa possa essere ricondotta ad un corpo luteo emorragico, rottura di cisti ovarica, gravidanza extra-uterina, ascesso tubo-ovarico.

Il caso descritto di seguito si riferisce ad una causa molto rara di dolore pelvico in una donna giovane, la torsione isolata di tuba con ematosalpinge.

Parole chiavi: torsione isolata di tuba, laparoscopia, dolore pelvico acuto

Summary

Acute pelvic pain in women is a common cause in emergency room, and often requires a gynecologic examination to do diagnosis.

In young women, especially who have not sexual activity, appendicitis is the most common cause of acute pelvic pain.

Gynecological examination and sonography, have to exclude possibility of hemorrhagic ovarian cyst, rupture of ovarian cyst, ectopic pregnancy, tuboovarian abscess.

This case report referred to a rare cause of pelvic pain in an adolescent female: isolated tubal torsion with ematosalpinx.