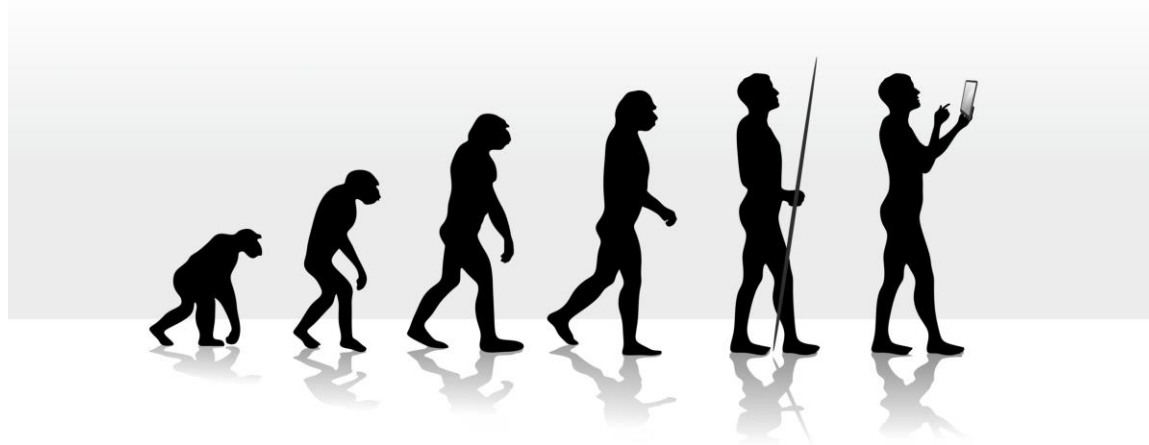


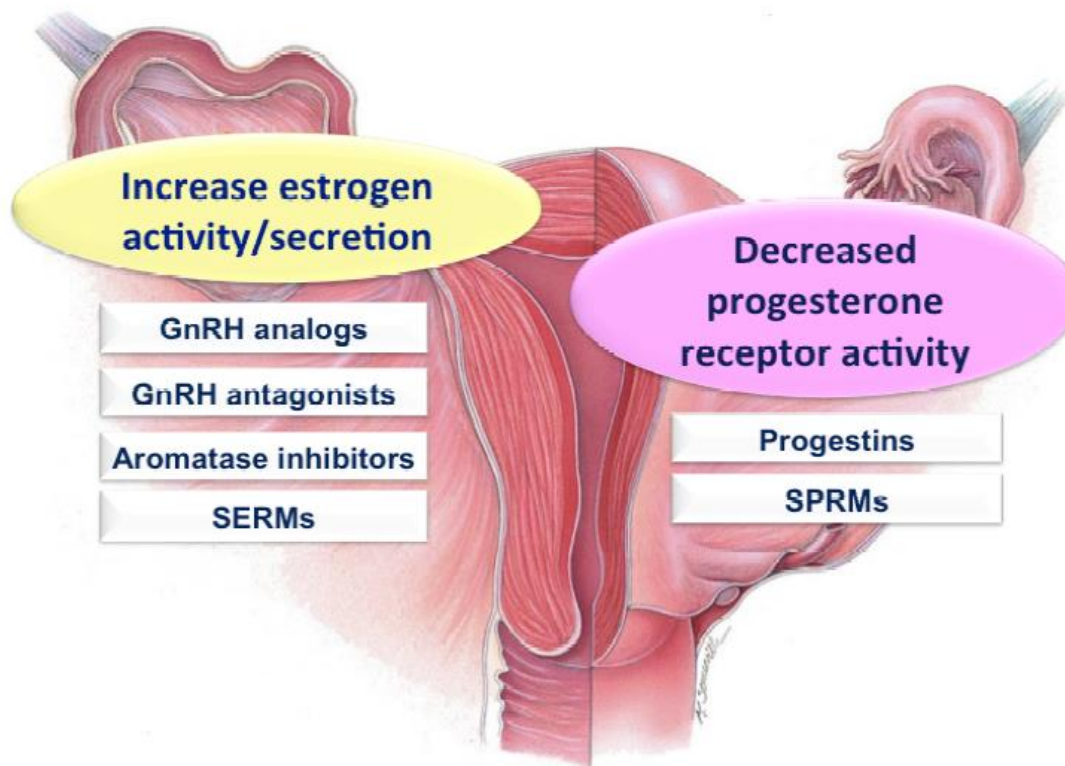
L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA MEDICA NEL TRATTAMENTO DELL'ENDOMETRIOSI

Dr.ssa Letizia Zannoni



Policlinico Universitario S. Orsola-Malpighi - Bologna
Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana
Direttore Prof Renato Seracchioli

Menù

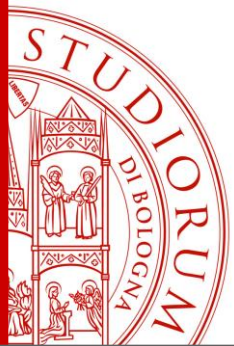


Tosti C, EJOG, 2016

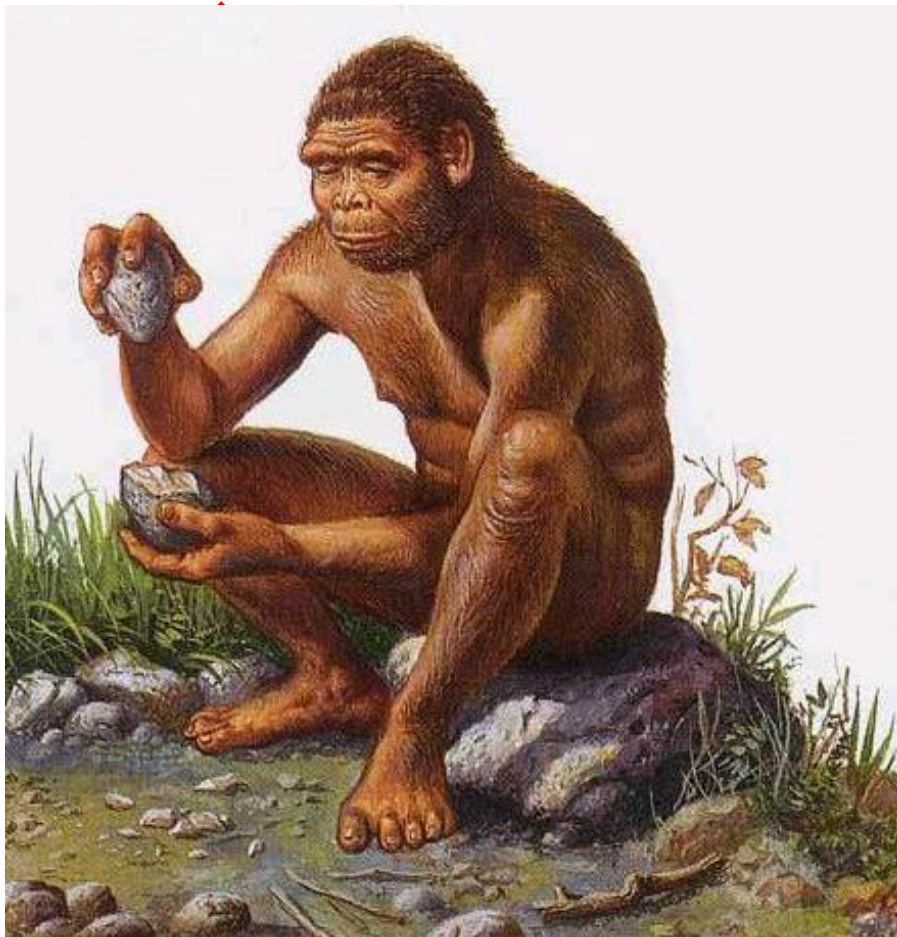


Quando pensare alla terapia ormonale
in caso di endometriosi?

In una parola: SEMPRE

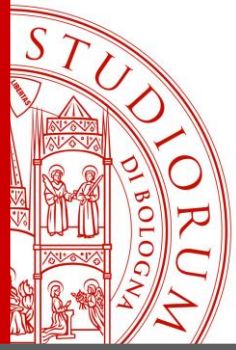


Terapia medica: quale?



- ▶ ESTROPROGESTINICI

- ▶ PROGESTINICI
 - ▶ MEDROSSIPROGESTERONE
 - ▶ NORETHISTERONE
 - ▶ DESOGESTREL
 - ▶ LEVONORGESTREL
 - ▶ LNG IUS
 - ▶ CIPROTERONE
 - ▶ DIENOGEST

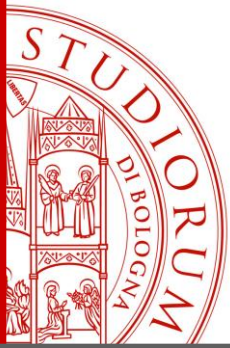


C'è EBM su una terapia ormonale più efficace sui sintomi?

NO

C'è EBM su una terapia ormonale più efficace sul frenare la progressione di malattia?

NO

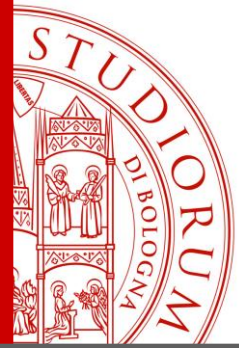


Sotto i riflettori: DIENOGEST 2 mg

- elevata affinità recettoriale, potente effetto progestageno senza attività androgenica residua (40% di attività antiandrogenica del ciproterone acetato)
- Ambiente iperprogestinico-ipoestrogenico che porta a decidualizzazione e atrofia del tessuto endometriale (azione centrale e locale)
- Azione anti-infiammatoria, antiangiogenica, antiproliferativa
- EFFICACE nel trattamento della sintomatologia algica, RIDUCE le lesioni endometriosiche
- Utilizzabile nel **LUNGO PERIODO**: efficace, sicuro, alta tollerabilità (NON effetti da ipoestrogenismo o androgenici)

SVILUPPATO SPECIFICAMENTE PER L'ENDOMETRIOSI

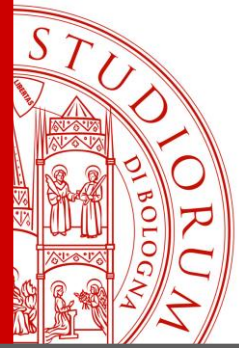
Shimizu Y *et al.* *Mol Hum Reprod* 2009; Vercellini P *et al.* *Hum Reprod Update* 2003
Katsuki Y *et al.* *Eur J Endocrinol* 1998



DNG 2 mg è più efficace degli agli trattamenti?

- 9 e 5 RCT, rispettivamente fino a settembre e giugno 2014
- DNG superiore a placebo nel ridurre dolore pelvico ($P < 0.0001$, risultati simili a GnRHa) e lesioni endometriose ($P < 0.001$)
- Trattamenti >24-52 sett davano ulteriore riduzione dolore pelvico con effetti collaterali tollerabili
- Mancano RCT di confronto fra DNG e terapie di prima linea (POP o COC), che sono già state dimostrate efficaci nel trattamento dell'endometriosi

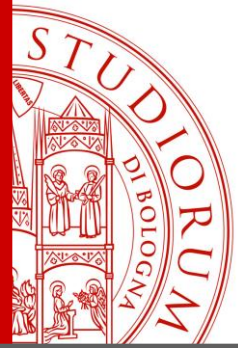
M de P. Andres, Arch Gynecol Obstet, 2015
Ferrero S, BMJ Clin Evid. 2015



DNG 2 mg è più efficace degli agli trattamenti?

- Design: *before and after study*
- Cfr fra NETA 2,5 mg/die (n=90) e DNG 2 mg/die (n=90)
- Tollerabilità DNG>NETA
- Soddisfazione complessiva, riduzione del dolore, QOL, funzionalità sessuale
DNG=NETA

Vercellini P, Fertil Steril, 2015



L'EE o E2V dei COC stimola l'endometriosi?

- **SE** l'endometriosi è patologia estrogeno dipendente
- **SE** l'ipoestrogenismo determina regressione di lesioni/sintomi
- **ALLORA** EE o E2V dei COC stimolano endometriosi?

NO

L'EE associato a LNG, NETA o DNG ai dosaggi comunemente in commercio rafforza anzichè ridurre l'effetto inibente del progestagene sulla crescita delle cellule dell'endometrioma

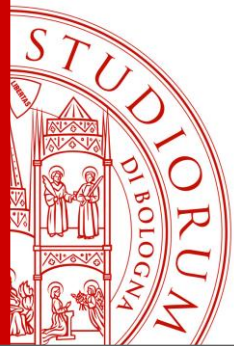
Bono Y, Fertil Steril, 2014



Ragioni per NON controindicare EE/DNG in caso di endometriosi

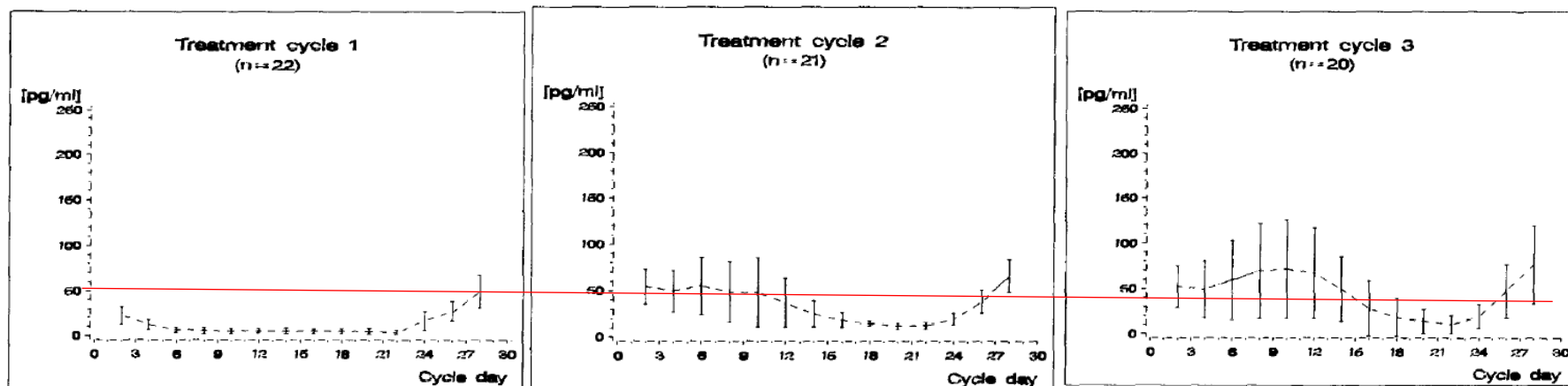
- 1) Il tessuto endometriotico si autoproduce estrogeni grazie ad un'inattivazione enzimatica che determina accumulo di E2. L'EE dei CO non risponde a tale enzima e non determina accumulo patologico, così che l'impatto è minore rispetto all'estradiolo

Zeitoun K, J Clin Endocrinol Metab 1998
Wiegratz I, Drugs 2004

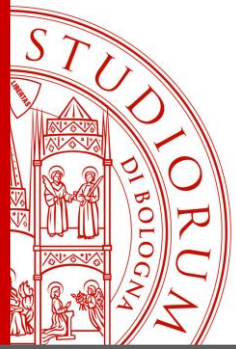


Ragioni per NON controindicare EE/DNG in caso di endometriosi

2) L'ipoestrogenismo in corso di EE/DNG è mantenuto più simile a quello del DNG 2 mg rispetto allo status della paziente non in terapia con COC e comunque sotto la soglia richiesta per la proliferazione in vitro delle cellule endometriotiche (50 pg/ml)



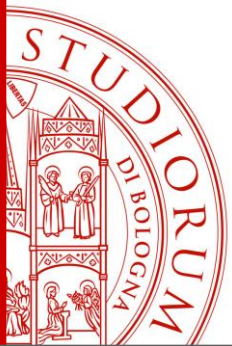
Spona J, Contraception, 1997



E l'estrogeno valerato?

- Studi in vitro hanno dimostrato che le cellule endometriosiche non rispondono al solo E2 per alterazioni dei recettori estrogenici.
- Forse servono fattori umorali aggiuntivi, magari presenti in vivo, ma l'evidenza che le lesioni e i sintomi in corso di E2V/DNG regrediscono è in accordo con gli studi in vitro

Bono Y, Br J Cancer 2012



DNG+EE DNG+E2V: sicurezza e tollerabilità

DNG ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità e sicurezza in combinazione sia con estradiolo che con etinilestradiolo per indicazioni che includono la contraccezione e la TOS.

Strowitzki T, Int J Womens Health, 2015
Perez Campos EF, Drugs 2010
von Schoultz B, Climacteric 2003



COC e POP: fa differenza la via di somministrazione?

- Il concetto base è che l'endometriosi va in regressione ogni volta che si sopprime l'ovulazione e dagli RCT finora disponibili l'efficacia pare maggiore per prodotti contenenti DNG
- Oltre alla via orale possono essere considerate anche quella intrauterina, sottocutanea e vaginale

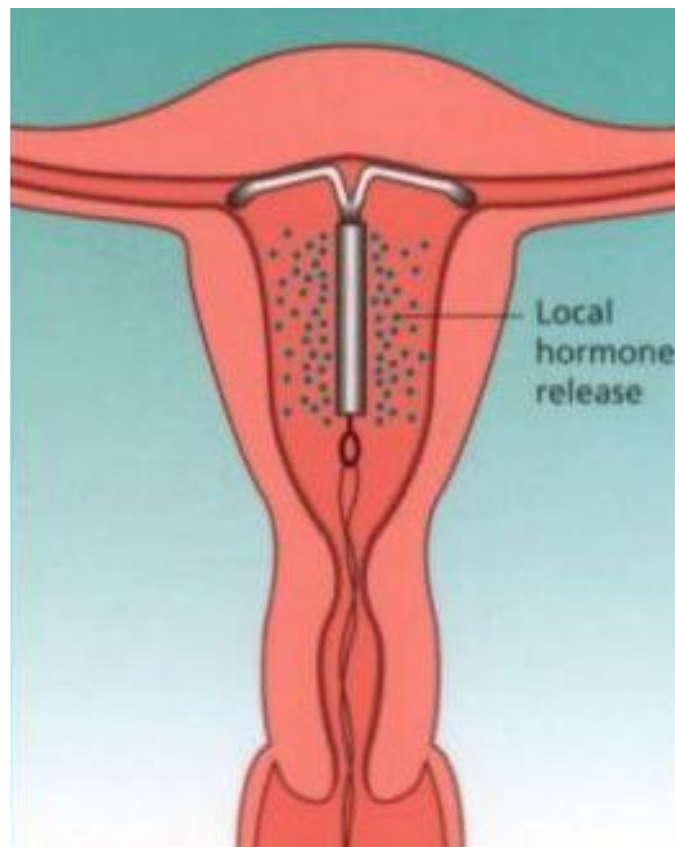
LNG-IUS 20 mg



Effetto ATROFIZZANTE e
INATTIVANTE a livello
dell'endometrio

**RILASCIO LOCALE DI
ORMONI:** ridotto impatto
sul metabolismo sistemico

RIDOTTI effetti collaterali
per l'assenza del primo
passaggio epatico



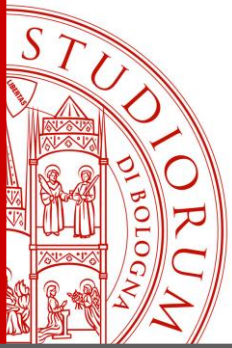
EFFICACE nel controllo del
dolore pelvico
preoperatorio e post-
operatorio

**ADENOMIOSI UTERINA
sintomatica**

DIE sintomatica

Paziente NON DESIDEROSA
di gravidanza

Garcia et al, AAGL 2011; Sheng J. Et al, 2009; Fedele L. et al, 2001



LNG-IUS 20 mg



- Riduce ricorrenza dismenorrea a 1 anno da chirurgia rispetto a placebo

Vercellini P, Fertil Steril 2003

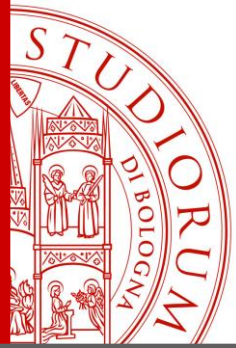
- Dopo 3 anni 87.5% pazienti che lo avevano mantenuto dichiarava riduzione dismenorrea

Lockhat FB, Hum Reprod, 2005

- Efficacia nel ridurre dolore anche negli studi di confronto con GnRH analoghi, in particolare LNG IUS si associa a miglior profilo lipidico ed evita effetti collaterali da ipoestrogenismo

Petta CA, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009

De Sa Rosa e Silva AC, Fertil Steril 2006



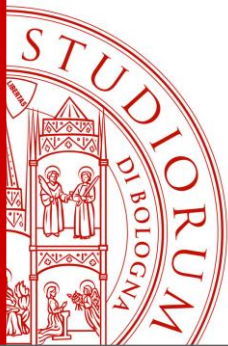
LNG IUS 52 mg e LNG IUS 13.5 mg

- Riduzione **dismenorrea** (primitiva, adenomiosi, endometriosi): efficacia sovrapponibile con entrambi gli IUD medicati

IUD-LNG	% donne con dismenorrea TEMPO ZERO	% donne con dismenorrea DOPO 3 ANNI
Jaydess®	50.1	18
Mirena®	56.3	16.3

Gemzell-Danielsson K et al. Fertil Steril 2012

- Riduzione **quantità di sanguinamento** (tasso di amenorrea 23,6% per LNG IUS 52 mg versus 12.7% per LNG IUS 13.5 mg)



Linee Guida

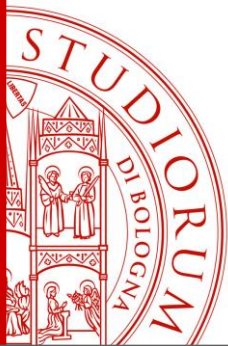


Are hormonal therapies effective for painful symptoms associated with endometriosis?

Currently, hormonal contraceptives, progestagens and anti-progestagens, GnRH agonists and antagonists and aromatase inhibitors are in clinical use. With no overwhelming evidence to support particular treatments over others, it is important that the decisions involved in any treatment plan are individual, and that a woman is able to make these based on an informed choice and a good understanding of what is happening to her body.

Clinicians are recommended to prescribe hormonal treatment [hormonal contraceptives (Level B), progestagens (Level A), anti-progestagens (Level A), or GnRH agonists (Level A)] as one of the options, as it reduces endometriosis-associated pain (Vercellini <i>et al.</i> , 1993; Brown <i>et al.</i> , 2010, 2012).	A–B
---	-----

The GDG recommends that clinicians take patient preferences, side effects, efficacy, costs and availability into consideration when choosing hormonal treatment for endometriosis-associated pain.	GPP
--	-----

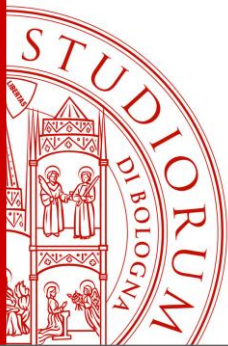


Linee Guida



Homonal contraceptives. Hormonal contraceptives were shown to be effective in treating pain in women with endometriosis, as discussed in a Cochrane review, which is based on only one small study (Vercellini *et al.*, 1993; Davis *et al.*, 2007). Other studies compared different regimens and routes of administration for hormonal contraceptives (Vercellini *et al.*, 2003, 2010a,b). Despite limited evidence of effectiveness, hormonal contraceptives are widely used as treatment for pain in women with endometriosis, which could be due to some practical advantages, including contraceptive protection, long-term safety and control of menstrual cycle.

-
- | | |
|--|---|
| Clinicians can consider prescribing a combined hormonal contraceptive, as it reduces endometriosis-associated dyspareunia, dysmenorrhoea and non-menstrual pain (Vercellini <i>et al.</i> , 1993). | B |
| Clinicians may consider the continuous use of a combined oral contraceptive pill in women suffering from endometriosis-associated dysmenorrhoea (Vercellini <i>et al.</i> , 2003). | C |
| Clinicians may consider the use of a vaginal contraceptive ring or a transdermal (oestrogen/progestin) patch to reduce endometriosis-associated dysmenorrhoea, dyspareunia and chronic pelvic pain (Vercellini <i>et al.</i> , 2010a,b). | C |
-

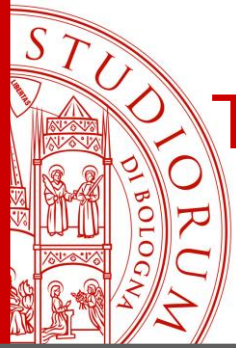


Linee Guida



Progestagens and anti-progestagens.

Clinicians are recommended to use progestagens [medroxyprogesterone acetate (oral or depot), dienogest, cyproterone acetate, norethisterone acetate or danazol] or anti-progestagens (gestrinone) as one of the options, to reduce endometriosis-associated pain (Brown <i>et al.</i> , 2012).	A
The GDG recommends that clinicians take the different side-effect profiles of progestagens and anti-progestagens into account when prescribing these drugs, especially irreversible side effects (e.g. thrombosis and androgenic side effects).	GPP
Clinicians can consider prescribing a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain (Petta <i>et al.</i> , 2005; Gomes <i>et al.</i> , 2007; Ferreira <i>et al.</i> , 2010).	B

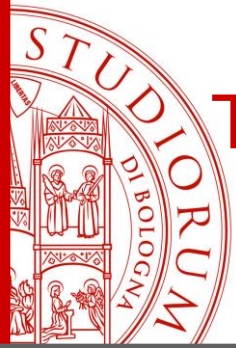


Terapia medica per endometriosi: prospettive future



- Elagolix
- inibitori delle aromatasi
- SERMs (bazedoxifene, raloxifene)
- SPRMs (mifepristone, ulipristal acetato)
- Trattamenti non ormonali: antiangiogenetici, antiossidanti, immunomodulatori...

Leone Roberti Maggiore U, Exp Opin Invest Drugs, 2016

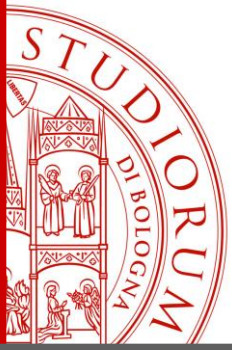


Terapia medica per endometriosi: prospettive future



La maggiorparte degli agenti terapeutici emergenti per endometriosi è stata investigata solo in modelli sperimentali → servono ricerche più approfondite per chiarire i loro profili di sicurezza ed efficacia.

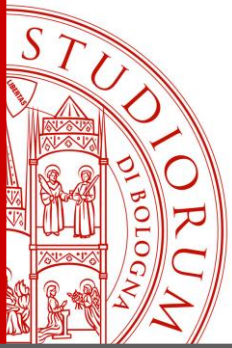
Leone Roberti Maggiore U, Exp Opin Invest Drugs, 2016



Elagolix

- antagonista del GnRH che lega il recettore pituitario delle gonadotropine inibendo il meccanismo di pulsatilità del GnRH, abbassando immediatamente i livelli di steroidi gonadici
- rapido onset e reversibilità degli effetti
- Molecola non peptidica → per os!
- Già pubblicati studi di fase I e II (sicurezza ed efficacia), allo studio quelli di fase III
- Principali eff coll: cefalea, nausea, vampate
- 150 mg/die potrebbero essere usati per trattamento endometriosi a lungo termine (quanto a lungo?) senza bisogno di add-back therapy (solo minime modificazioni della densità minerale ossea)
- Servono ulteriori studi per dimostrare la sua non-inferiorità rispetto ad altri trattamenti efficaci

Melis GB, Exp Opin Invest Drugs, 2016



Inibitori delle aromatasi (anastrozolo, letrozolo)

- Impediscono all'enzima aromatasi di convertire androgeni in estrogeni e sopprimono la produzione estrogenica ovarica e locale propria del tessuto endometriale
- Testati in diversi trial clinici ma ancora non approvati per endometriosi
- Efficaci nel ridurre sintomi dolorosi, ma gravati da numerosi effetti collaterali
- Ad oggi da considerarsi solo per studi di ricerca
- In studio un anello vaginale contenente LNG e AI

Leone Roberti Maggiore U, Exp Opin Invest Drugs, 2016



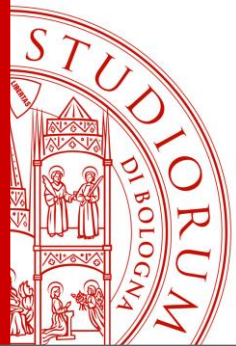
Come orientarsi in pratica

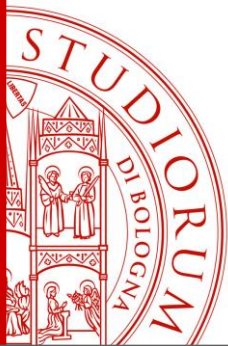
DNG 2 mg/die o progestagene

- < rischio trombotico
- Pazienti con controindicazioni a COC (età, BMI, fumo, emicrania, ipertensione)

COC tra cui DNG e EE o DNG e E2

- Eff non dannosi dell'EE
- Contraccezione
- Compliance





ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Grazie per l'attenzione