



## **Φαρμακευτική αντιμετώπιση Πόνου σχετιζόμενου με Ενδομητρίωση**

Η ενδομητρίωση αποτελεί μια χρόνια και συχνά εξελικτική φλεγμονώδη κατάσταση της πυέλου με κυρίαρχο σύμπτωμα τον πόνο. Η ακριβής αιτιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη και η συχνότητα και σοβαρότητα των συμπτωμάτων δεν είναι ανάλογα με την έκταση της βλάβης. Επομένως καθώς η φαρμακευτική αγωγή δεν οδηγεί σε ίαση, θα πρέπει να είναι αποτελεσματική και ασφαλής μέχρι την εμμηνοπάυση ή μέχρι κάποια εγκυμοσύνη.

### **Συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνο - προγεστερόνη**

Τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά οιστρογόνου - προγεστερόνης θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για το πυελικό άλγος που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Η συνεχής χορήγηση αντισυλληπτικών, χωρίς διακοπή 7 ημερών, φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική στην ανακούφιση του πόνου από τα άλλα σχήματα [1-2]. Με αυτή την κυκλική χορήγηση αντισυλληπτικών αντιμετωπίζεται η δυσμηνόρροια σε σημαντικό βαθμό, αλλά δεν επιδρά στον πόνο εκτός εμμήνου ρύσεως [3-4].

### **Προγεσταγόνα**

Τα οιστρογόνα διεγείρουν την ανάπτυξη ενδομητρικού ιστού και καθώς τα σκευάσματα αντισυλληπτικών περιέχουν τόσο οιστρογόνο όσο και προγεσταγόνο, έχουν χρησιμοποιηθεί και σχήματα μόνο με προγεσταγόνο για την αντιμετώπιση του άλγους που σχετίζεται με ενδομητρίωση.

### **Διενογέστη**

Η διενογέστη είναι ένα προγεσταγόνο με προγεστερονική και εκλεκτική τεστοστερονική δραστηριότητα. Χρησιμοποιείται σε ημερήσια δόση 2 mg από το στόμα και έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική με την ημερήσια χορήγηση GnRH αγωνιστών στην αντιμετώπιση του πόνου και της δυσμηνόρροιας που σχετίζονται με την ενδομητρίωση [5-6].

### **Οξική Νορεθιστερόνη (Νοραιθινδρόνη)**

Η συνεχής χορήγηση Οξικής Νορεθιστερόνης είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης και σε δόση 5 -10 mg ημερησίως έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην ανακούφιση της δυσμηνόρροιας και του χρόνιου πυελικού άλγους της ενδομητρίωσης [7]. Επίσης επιδρά θετικά στον μεταβολισμό ασβεστίου διατηρώντας ικανοποιητικά



επίπεδα οστικής πυκνότητας και παράλληλα δεν επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα της HDL - χοληστερόλης.

### **Ενέσιμο Προγεσταγόνο**

Το ενέσιμο προγεσταγόνο χρησιμοποιείται ως αντισυλληπτική μέθοδος και τα τελευταία χρόνια μελετάται και για την αντιμετώπιση που πυελικού άλγους που σχετίζεται με την ενδομητρίωση [8].

### **Ενδομήτριο σπείραμα προγεστερόνης**

Τα τελευταία χρόνια έχει χρησιμοποιηθεί και αποδειχθεί ότι το ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης αντιμετώπισε το πυελικό άλγος που σχετίζεται με ενδομητρίωση μετά από 6 μήνες θεραπείας [9-10]. Η λεβονοργεστρέλη είναι ένα προγεσταγόνο με αποδεδειγμένη αντι-οιστρογονική δράση στο ενδομήτριο. Το ενδομήτριο σπείραμα απελευθερώνει 20μg λεβονοργεστρέλης / ημέρα τοπικά στην πύελο, με αποτέλεσμα ατροφία του ενδομητρίου και αμηνόρροια μέχρι και στο 60% των γυναικών, χωρίς αναστολή της ωορρηξίας. Επίσης παρέχει συνεχή θεραπεία για 5 έτη μετά την τοποθέτηση και οποιοδήποτε πρόβλημα αντιμετωπίζεται άμεσα με την αφαίρεσή του. Η συγκέντρωση τοπικά στην πύελο είναι υψηλή, ενώ πολύ χαμηλότερα είναι τα επίπεδα στη συστηματική κυκλοφορία μειώνοντας τον κίνδυνο παρενεργειών [11].

Μειονέκτημα του σπείραματος είναι το ποσοστό αποβολής έως 5% και ο κίνδυνος πυελικής μόλυνσης. Ακόμη από τη στιγμή που δεν αναστέλλεται η ωορρηξία μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος σχηματισμού ενδομητριομάτων.

Το ενδομήτριο σπείραμα θεωρείται αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ορθοκολπικής ενδομητρίωσης, ελαττώνοντας τη δυσμηνόρροια, τον πόνο εκτός περιόδου, τη δυσπαρευνία και το άλγος κατά την αφόδευση (22).

### **Νταναζόλη**

Η νταναζόλη αποτελούσε την κύρια φαρμακευτική θεραπεία ενδομητρίωσης μέχρι πριν δύο δεκαετίες, καταστέλλοντας την έκκριση γοναδοτροπινών και οδηγώντας σε αμηνόρροια. Ήταν αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πυελικού άλγους που σχετιζόταν με ενδομητρίωση, αλλά οι παρενέργειες από την ισχυρή ανδρογονική της δράση όπως υπερτρίχωση, ακμή, ατροφία μαστών και αύξηση βάρους οδήγησαν σε μη συμμόρφωση των ασθενών και τελικά στην κατάργηση αυτής της θεραπείας [12]. Επιπλέον υπάρχει ανεπιθύμητη επίδραση στη συγκέντρωση των λιπιδίων στο αίμα [13], ενώ μια μελέτη ανέφερε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών [14].

### **GnRH αγωνιστές**

Σε γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με συνδυασμένα αντισυλληπτικά ή προγεσταγόνα ή παρουσιάζουν υποτροπή μετά την αρχική βελτίωση θεραπεία δεύτερης γραμμής θεωρούνται οι GnRH αγωνιστές μαζί με θεραπεία ορμονικής



υποκατάστασης. Οι GnRH αγωνιστές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται χωρίς θεραπεία υποκατάστασης, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε σκεύασμα που περιέχει 1 mg 17-β οιστραδιόλης. Η θεραπεία με GnRH αγωνιστές προκαλεί υποοιστρογονισμό και αδρανοποιεί τις εστίες ενδομητρίωσης, αντιμετωπίζοντας το πυελικό άλγος.

Όστοςο συμπτώματα όπως εξάψεις, αϋπνία, μείωση της λίμπιντο, ξηρότητα κόλπου και απώλεια οστικής μάζας δεν είναι πάντα αναστρέψιμα [15]. Δύο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι θεραπεία υποκατάστασης με χαμηλή δόση οιστρογόνου και προγεσταγόνου διατηρεί την οστική μάζα και ελαχιστοποιεί τα συμπτώματα υποοιστρογονισμού, αντιμετωπίζοντας το πυελικό άλγος για 5 [16] και 10 χρόνια [17].

### **Αναλγησία**

Θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) ή ακόμη και οπιοειδή θα πρέπει να χορηγείται έως ότου αντιμετωπισθούν τα συμπτώματα με την κύρια θεραπεία πρώτης γραμμής.

### **Αναστολείς αρωματάσης**

Η χρήση αναστολέων αρωματάσης για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης είναι μέχρι σήμερα σε πειραματικό επίπεδο και στηρίζεται στη διαπίστωση ότι οι ενδομητριοσικές βλάβες εκφράζουν το ένζυμο αρωματάση και μπορούν να παράγουν οιστρογόνα, ακόμη και χωρίς διέγερση από γοναδοτροπίνες [18].

### **Συστάσεις [19-20]**

- Θεραπεία πρώτης γραμμής θεωρείται η αγωγή με ορμονικά αντισυλληπτικά σε συνεχή χορήγηση. (I-A)
- Εναλλακτική θεραπεία πρώτης γραμμής θεωρείται και η χορήγηση προγεστερόνης από το στόμα, ενδομυϊκά ή υποδόρια. (I-A)
- Θεραπεία δεύτερης γραμμής αποτελούν οι GnRH αγωνιστές ή το ενδομήτριο σπείραμα λεβονοργεστρέλης μαζί με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. (I-A)
- Η θεραπεία με GnRH αγωνιστές θα πρέπει να συνδυάζεται πάντα με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και μπορεί να ακολουθηθεί και για περισσότερο από 6 μήνες. (I-A)
- Θεραπεία με ΜΣΑΦ ή ακόμα και οπιοειδή θα πρέπει να χορηγείται έως ότου η ενδομητρίωση αντιμετωπισθεί φαρμακευτικά ή χειρουργικά. (III-A)

**Κατάταξη συστάσεων**

- A.** Σύσταση που βασίζεται σε καλές και αξιόπιστες επιστημονικές ενδείξεις
- B.** Σύσταση που βασίζεται σε περιορισμένα ή ασυνεπή επιστημονικά στοιχεία.
- Γ.** Σύσταση που βασίζεται κατά κύριο λόγο στη συμφωνία και τη γνώμη εμπειρογνώμονα.

**Ποιότητα των αξιολογούμενων στοιχείων**

- I:** Αποδεικτικά στοιχεία που προκύπτουν από τουλάχιστον μία σωστά τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.
- II-1:** Αποδεικτικά στοιχεία που προκύπτουν από καλά σχεδιασμένες μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση.
- II-2:** Αποδεικτικά στοιχεία που προκύπτουν από καλά σχεδιασμένες μελέτες ομάδων (προοπτικές ή αναδρομικές) ή μελέτες περιπτώσεων κατά προτίμηση από περισσότερα από ένα κέντρο ή ερευνητικές ομάδες.
- III:** Απόψεις από καταξιωμένους επιστήμονες, με βάση την κλινική εμπειρία, περιγραφικές μελέτες ή εκθέσεις των επιτροπών εμπειρογνώμωνων.

**Βιβλιογραφία**

1. Vercellini, P., 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**(3): p. 560-3.
2. Coffee, A.L., P.J. Sulak, and T.J. Kuehl, *Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen*. Contraception, 2007. **75**(6): p. 444-9.
3. Harada, T., et al., *Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial*. Fertil Steril, 2008. **90**(5): p. 1583-8.
4. Jenkins, T.R., C.Y. Liu, and J. White, *Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis?* J Minim Invasive Gynecol, 2008. **15**(1): p. 82-6.
5. Strowitzki, T., 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**(3): p. 633-41.
6. Harada, T., 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**(3): p. 675-81.
7. Muneyirci-Delale, O. and M. Karacan, *Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis*. Int J Fertil Womens Med, 1998. **43**(1): p. 24-7.
8. Streuli, I., et al., *An update on the pharmacological management of endometriosis*. Expert Opin Pharmacother, 2013. **14**(3): p. 291-305.
9. Petta, C.A., 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**(7): p. 1993-8.
10. Vercellini, P., et al., *A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study*. Fertil Steril, 1999. **72**(3): p. 505-8.
11. Bahamondes, L., et al., *Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea*. Contraception, 2007. **75**(6 Suppl): p. S134-9.
12. Selak, V., et al., *Danazol for pelvic pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD000068.



13. Packard, C.J. and J. Shepherd, *Action of danazol on plasma lipids and lipoprotein metabolism*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1994. 159: p. 35-40.
14. Cottreau, C.M., et al., *Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(14): p. 5142-4.
15. Crosignani, P.G., et al., *Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain*. Hum Reprod, 2006. **21**(1): p. 248-56.
16. Mitwally, M.F., L. Gotlieb, and R.F. Casper, *Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome*. Menopause, 2002. **9**(4): p. 236-41.
17. Bedaiwy, M.A. and R.F. Casper, *Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain*. Fertil Steril, 2006. **86**(1): p. 220-2.
18. Bulun, S.E., et al., *Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance*. J Mol Endocrinol, 2000. **25**(1): p. 35-42.
19. *Practice bulletin no. 114: management of endometriosis*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(1): p. 223-36.
20. Leyland, N., et al., *Endometriosis: diagnosis and management*. J Obstet Gynaecol Can, 2010. **32**(7 Suppl 2): p. S1-32.

### **Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας**

Αυτή η οδηγία συντάχθηκε από τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή και τον Δ. Ζυγούρη.  
Η οδηγία εγκρίθηκε από την επιτροπή του ΕΟΦ για τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που αποτελείται από τους Καθηγητές Γ. Κρεατσά, Ι. Μεσσήνη, Γ. Δεκαβάλα, τον Συντονιστή Διευθυντή ΕΣΥ Γ. Φαρμακίδη και τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή.  
Η τελική δημοσιευμένη οδηγία είναι ευθύνη της Επιτροπής για την ανάπτυξη κατευθυντηρίων οδηγιών της ΕΜΓΕ που αποτελείται από τους Καθηγητές Β. Ταρλατζή, Α. Λουφόπουλο, Δ. Κασσάνο, Γ. Γαλάζιο, Θ. Στέφο και τον Αν. Καθηγητή Γ. Γκριμπίζη.

Πρώτη δημοσίευση Ιούνιος 2013.

Δημοσιεύθηκε από **Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία (Ε.Μ.Γ.Ε.)**.

Αλκαίου 10, Αθήνα 115 28. Τηλ.: 2107774607 Fax: 2107774609.

Ιστοσελίδα: [www.hsog.gr](http://www.hsog.gr) e-mail: [helobgyn@otenet.gr](mailto:helobgyn@otenet.gr).