

Neue Option in der
Endometriose-Therapie

Visanne®-Tabletten: Innovativ und effektiv gegen Endometriose

Mit Visanne® 2 mg Tabletten (Wirkstoff: 2 mg Dienogest pro Tablette) steht dem behandelnden Arzt eine neue medikamentöse Behandlungsoption in der Endometriose-Therapie zur Verfügung. Das neue Präparat wurde speziell zur Behandlung der Endometriose entwickelt und ist bei gleicher Wirksamkeit [1] wie die derzeit als therapeutischer Standard geltenden GnRH-Analoga gut verträglich [2]. Das innovative Präparat hat die Zulassung für die Behandlung der Endometriose in Deutschland im Januar erhalten, die Markteinführung erfolgt im zweiten Quartal 2010.

Die Endometriose ist als häufige Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter mit ihren Symptomen der Dysmenorrhoe, Dyspareunie bis hin zu schwersten pelvinen Schmerzen und den mit den pathologischen Gewebeveränderungen

oftmals vergesellschafteten fertilitätsreduzierenden Folgen im kleinen Becken eine Herausforderung in der täglichen Arbeit des Gynäkologen. Chirurgische und eine Reihe medikamentöser Therapieverfahren sind verfügbar, wobei sich keines der

bisherigen Behandlungskonzepte als ideal für alle Patientinnen darstellt.

Endometriose – die Herausforderung

Die bislang etablierte medikamentöse Standardtherapie mit GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga) zur Absenkung des Östrogen-Spiegels kann als Nebenwirkungen Symptome verursachen, wie sie auch aus der Menopause bekannt sind: Hitzewallungen, Trockenheit der Vagina oder auch eine Verminderung der Knochendichte [3–5]. Dazu kommt, dass die Behandlungsdauer mit GnRH-Analoga ohne Add-back-Therapie auf 6 Monate beschränkt ist [3–5].

Die ‚typische‘ Endometriose-Patientin

Jedem Frauenarzt ist die typische Situation der Endometriosepatientin bekannt. Oftmals hat sie nach Diagnosestellung bereits mehrere Lapa-

Endometriose – laparoskopischer Befund

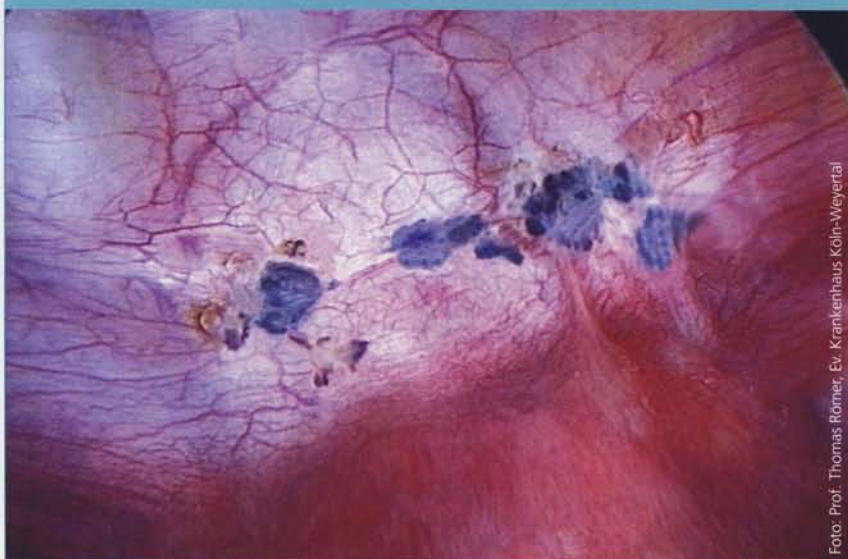


Foto: Prof. Thomas Römer, Ev. Krankenhaus Köln-Weyertal

Abb. 1: Darstellung einer Peritonealendometriose am Blasendach.

Veränderung der Unterleibsschmerzen gemäß VAS – Dienogest vs. Leuprorelin

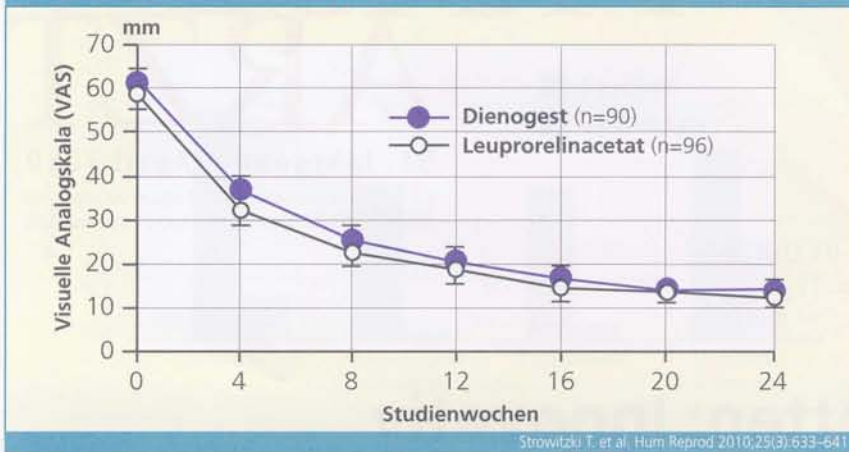


Abb. 2: Vergleichbare Reduktion der Unterleibsschmerzen nach 24 Wochen durch Dienogest 2 mg pro Tag vs. Leuprorelinacetat 3,75 mg i.m. alle 4 Wochen.

roskopen hinter sich, unter der GnRH-Therapie stellte sich ad hoc eine menopausale endokrine Situation ein, deren vegetative Begleiterscheinungen mit zum Teil erheblichen Hitzewallungen für die Patientin eine schwere Belastung darstellen. Nach Ende der generell zeitlich limitierten Downregulationstherapie leidet die Patientin häufig persistierend unter Unterleibsschmerzen, Dyspareunie und häufig auch unter großer Sorge um ihre natürliche Fertilität.

Der Ansatz von Visanne – mit dem bewährten Gestagen Dienogest in der für die Endometriose-Therapie in einer Dosisfindungsstudie ermittelten Dosierung von 1x 2 mg/Tag [6] – ist es, für Arzt und Patientin eine neue Behandlungsoption mit einer einfachen einmal täglichen oralen Anwendung bei guter Verträglichkeit [2] und zuverlässiger Schmerzreduktion [7] anzubieten.

Dienogest – das bewährte Gestagen

Dienogest kombiniert die Eigenschaften von 19-Nortestosteron und Progesteronderivaten und hat somit eine hohe spezifische Affinität am Progesteronrezeptor [8] und einen klinisch signifikanten antiandrogenen Effekt ohne östrogene, andro-

gene, antimineralkortikoide oder glukokortikoide Aktivität [9, 10, 19]. Es bestehen keine Affinität für das Sexualhormon-bindende Globulin oder Effekte auf den Testosteronspiegel [19].

Der Wirkstoff führt somit zu einem starken Gestageneffekt am Endometrium bei einer relativ kurzen Plasmahalbwertszeit von 9–10 Stunden ohne Kumulation bei hoher oraler Bioverfügbarkeit von >90%. Dazu kommen die gute Verträglichkeit sowie der antiandrogenen und antiproliferative Effekt. Der ausge-

prägte Effekt auf das Endometrium führt zu einer ebenso ausgeprägten sekretorischen Transformation und Atrophie [11, 12].

Die Hemmung des Wachstums von endometrioidem Gewebe wird über eine milde Hemmung der Gonadotropinsekretion und Apoptose der Granulosazellen des dominanten Follikels hervorgerufen. Dies führt zu einem direkten inhibitorischen Effekt auf die Proliferation endometrioiden Gewebes [13], zur Modulation von Proteinase, die die Östrogenantwort am Gewebe regulieren [14], sowie zur Hemmung der Angiogenese am endometrioiden Gewebe [15].

In einer kleinen Studie (n=8 pro Dosisgruppe) führte eine tägliche Dosis von 1 mg Dienogest zu einem anovulatorischen Zustand nach einem Monat Behandlung [16].

Visanne so wirksam wie GnRH-Analoga

In einer unverblindeten, multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie verglichen Strowitzki et al. [1] bei 252 Frauen im Alter von 18–47 Jahren mit laparoskopisch gesicherter Endometriose über 24 Wochen den

24-Wochen-Vergleichsstudie – Dienogest vs. Leuprorelin

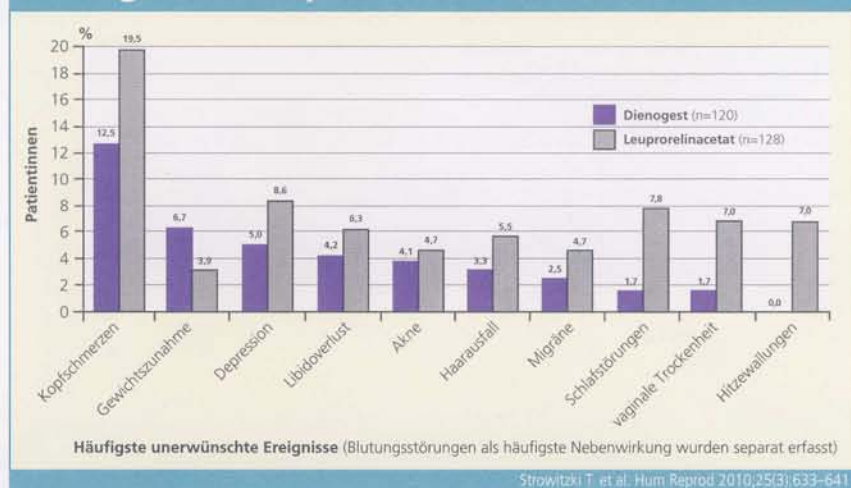


Abb. 3: Beschwerden durch hypoöstrogene Effekte des GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat, z.B. Hitzewallungen, waren sehr ausgeprägt im Vergleich zu Dienogest 2 mg.

Laparoskopische Klassifikation (rAFS-Score)¹

MINIMAL

Stadium I (1–5)

Kleine, oberflächliche Läsionen, nicht weit gestreut, dünne Adhäsionen

GERING

Stadium II (6–15 Punkte)

Kleine bis mittlere Läsionen (1–3 cm), etwas tiefer in Peritoneum und Ovarium, dünne Adhäsionen

MODERAT

Stadium III (16–40 Punkte)

Große, weit gestreute Läsionen, ausgedehntes Narbengewebe, dünne/dichte Adhäsionen

SCHWER

Stadium IV (>41 Punkte)

Große Läsionen und Endometriosegewebe, ausgedehntes Narbengewebe, tiefe und dichte Adhäsionen

¹ rAFS – revised American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 1997

Tab. 1: Die revidierte Endometriose-Klassifikation der American Fertility Society.

therapeutischen Effekt von Visanne (Dienogest) 2 mg täglich gegen das GnRH-Analogon Leuprorelinacetat 3,75 mg i.m. alle 4 Wochen im Hinblick auf die Veränderung der Unterleibsschmerzen gemäß VAS (Visual Analogue Scale – validiertes statistisches Instrument zur Schmerzquantifizierung in klinischen Studien). Die Studie zeigte unter den angegebenen Studienbedingungen eine vergleichbare Reduktion der Unterleibsschmerzen nach 24 Wochen (s. Abb. 2). Bei Leuprorelinacetat traten die GnRH-typischen, durch die Downregulation bedingten menopausalen vegetativen Beschwerden – wie Hitzewallungen, Schlafstörungen oder Haarausfall – als stark beeinträchtigende Nebenwirkungen auf. Im Gegensatz dazu war Dienogest gut verträglich (s. Abb. 3). Außerdem konnte in der Studie unter Dienogest nach 24 Wochen Therapie keine negative Beeinflussung der Knochendichte festgestellt werden, während unter Leu-

prorelin die Knochendichte um 4,04% abnahm – ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Präparaten ($p=0,0003$).

Effizienz von Visanne durch direkte Wirkung an der Läsion

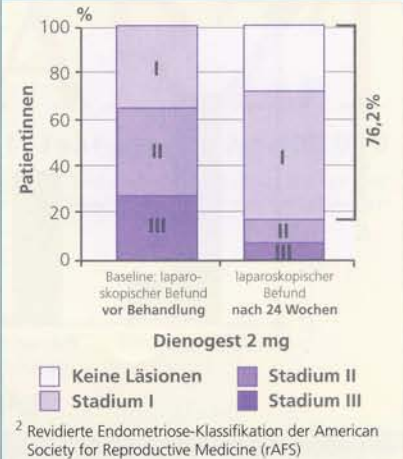
Die oben genannten Wirkungsmechanismen von Dienogest auf die periphere Endometriose-Läsion konnten Köhler et al. hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz in einer unverbundenen, randomisiert multizentrischen Dosisfindungsstudie [6] mit 68 Frauen mit histologisch bestätigter und laparoskopisch gesicherter Endometriose im Stadium I, II oder III nach rAFS-Skala (revidierte Endometriose-Klassifikation der American Fertility Society, vgl. Tab. 1) nachweisen. Nach der diagnostischen Laparoskopie (Baseline) nahmen die Patientinnen 1x täglich 1, 2 oder 4 mg Dienogest über 24 Wochen ein. In der Studie erwies sich 2 mg Dienogest als die niedrigste effektive Dosis hinsichtlich der Reduktion der Endometriose-Herde bei der nach 24 Wochen durchgeführten erneuten Laparoskopie.

Unter Visanne (Dienogest) 2 mg konnten – laparoskopisch gesichert – nach 24 Wochen bei über 75% der Patientinnen keine Läsionen oder nur Läsionen im Stadium I nachgewiesen werden (s. Abb. 4). Insgesamt wurde eine signifikante Reduktion der Endometriose-Herde nach dem mittleren rAFS-Score gegenüber Baseline nach 24 Wochen Behandlung in der 2-mg- und der 4-mg-Dienogest-Gruppe gezeigt.

Visanne: Signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik

Die Reduktion der Schmerzsymptomatik ist die Hauptmotivation von Endometriose-Patientinnen, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen [17, 18]. Visanne reduziert

Veränderung des Endometriose-Grades²



² Revidierte Endometriose-Klassifikation der American Society for Reproductive Medicine (rAFS)

Mod. nach Köhler G. et al. Int J Gynecol Obstet 2010;108:21–25

Abb. 4: Nach 24 Wochen Behandlung mit Dienogest 2 mg konnten bei über 75% der Patientinnen keine Läsionen oder lediglich Läsionen im Stadium I gemäß rAFS-Klassifikation nachgewiesen werden. Der mittlere rAFS-Score wurde signifikant reduziert.

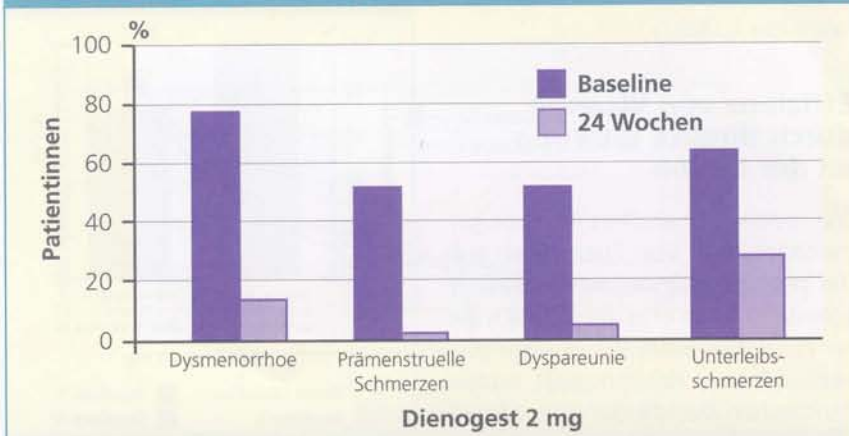
nachweislich die vier Hauptsymptome der Endometrioseschmerzen. Köhler et al. [6] konnten bestätigen, dass unter Dienogest 2 mg nach 24 Wochen signifikant weniger Dyspareunie, weniger Unterleibsschmerzen, signifikant weniger Dysmenorrhoe und signifikant weniger prämenstruelle Schmerzen bestehen (s. Abb. 5, S. 4).

Günstiges Nebenwirkungsprofil auch bei längerer Therapiedauer

Während die bislang etablierte Therapie mit dem GnRH-Analogon Leuprorelinacetat als Monotherapie bei Endometriose auf eine maximale Anwendungsdauer von 6 Monaten beschränkt ist, konnte in den Studien zur Veränderung des subjektiven Schmerzempfindens von Strowitzki et al. [7] und Seitz et al. [2] auch bei einer Dauer der Therapie mit 2 mg Dienogest/Tag über insgesamt 15 Monate eine wirksame Schmerzreduktion nachgewiesen werden.

In der Vergleichsstudie gegen das GnRH-Analogon Leuprorelin [1]

Veränderung des subjektiven Schmerzempfindens unter Dienogest 2 mg nach 24 Wochen



Modifiziert nach: Köhler G. et al. Int J Gynecol Obstet 2010;108:21-25

Abb. 5: Visanne (Dienogest 2 mg) reduziert nachweislich die vier Hauptsymptome der Endometriose-Schmerzen Dysmenorrhoe, prämenstruelle Schmerzen, Dyspareunie und Unterleibsschmerzen.

zeigte die Leuprorelin-Gruppe eine deutlich erhöhte Häufigkeit von Symptomen, die durch die starke Suppression der ovariellen Östrogenproduktion hervorgerufen werden, wie Schlafstörungen, Hitzewallungen und vaginale Trockenheit.

Bei einer Messung der Knochendichte (Dexa-Methode) wurde darüber hinaus nach 24 Wochen in der Leuprorelin-Gruppe eine signifikante Abnahme der Knochendichte im Vergleich zu Dienogest 2 mg nachgewiesen (s. Abb. 6).

Fazit

Mit Visanne 2 mg Tabletten (Wirkstoff Dienogest) steht dem Frauenarzt eine neue medikamentöse Therapieoption mit der Indikation „Behandlung der Endometriose“ zur Verfügung. Visanne zeichnet sich durch eine einfache Einnahme (kontinuierlich 1x 1 Tablette tägl.) aus.

Für Dienogest 2 mg konnte mittels laparoskopisch kontrollierter Daten eine signifikante Reduktion der mittleren Läsionsgröße bei rAFS-

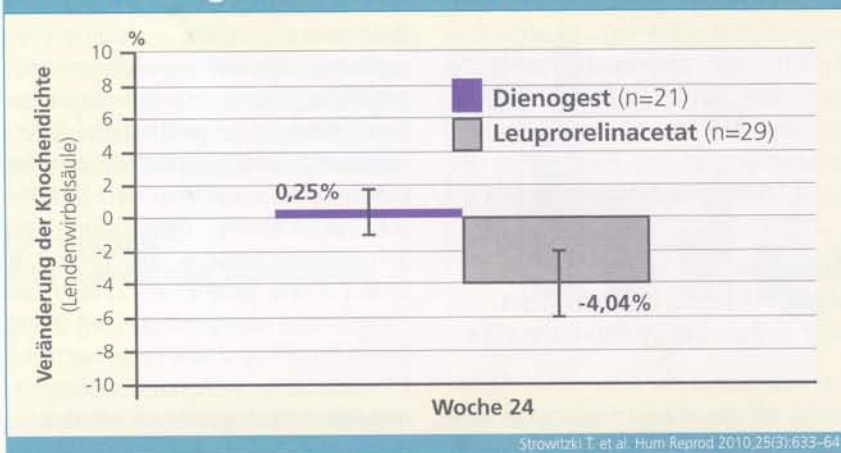
Stadium-I-III-Endometriose nach 24 Wochen Behandlung gezeigt werden [6], wobei insbesondere bei den Hauptschmerzsymptomen der Endometriose eine überzeugende Wirkung demonstriert [6] wurde. Die starke Wirkung von Dienogest 2 mg zur Reduktion der Schmerzsymptomatik bei Endometriose-Patientinnen wurde außerdem in einer direkten Vergleichsstudie mit dem GnRH-Analogen Leuprorelin [1] sowie in einer Studie über insgesamt 15 Monate Therapiedauer mit Dienogest 2 mg nachgewiesen [2, 7].

Dabei zeigte sich beim Vergleich der unerwünschten Wirkungen unter Dienogest 2 mg mit dem GnRH-Analogen Leuprorelin eine deutlich niedrigere Rate an sehr stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Schlafstörungen oder Haarausfall [1]. In einer direkten Vergleichsstudie ergab die Messung der Knochendichte (DEXA-Methode), dass in der Leuprorelinacetat-Gruppe ein Rückgang der Knochendichte nach 24 Wochen nachweisbar war, während unter Dienogest 2 mg die Knochendichte nicht beeinflusst wurde (s. Abb. 6).

Literatur

1. Strowitzki et al. Hum Reprod, 2010.
2. Seitz et al. Fertil Steril 2009.
3. Fachinformation ENANTONE®-GYN Monats-Depot, August 2009.
4. Fachinformation TRENANTONE®-GYN, August 2009.
5. Fachinformation Zoladex® – GYN, Juli 2009.
6. Köhler et al. Int J Gynecol Obstet 2010.
7. Strowitzki et al. Obst Gynecol Reprod Biol 2010 (in press).
8. Sasagawa et al. Steroids 2008.
9. Oettel et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 1999.
10. Krattenmacher. Contraception 2000.
11. Okada et al. Mol Hum Reprod 2001.
12. Katsuki et al. Drugs Exp Clin Res 1997.
13. Shimizu et al. Mol Hum Reprod 2009.
14. Vercellini et al. Hum Reprod Update 2003.
15. Nakamura et al. Eur J Pharmacol 1999.
16. Fachinformation Visanne 2 mg Tabletten®, Januar 2010.
17. Sinaii et al. Fertil Steril 2007.
18. Somoglina et al. Front Biosci 2009.
19. Oettel et al. Drugs of Today 1999.

Dienogest vs. Leuprorelin: Veränderung der Knochendichte



Strowitzki T. et al. Hum Reprod 2010;25(3):633-641

Abb. 6: Gemessen mit der DEXA-Methode zeigte sich eine signifikante Differenz bei der Veränderung der Knochendichte über 24 Wochen ($p = 0,0003$): 0,25% Zunahme unter Dienogest, 4,04% Abnahme unter Leuprorelin.