

Neue Studiendaten zu Endometriose und Kontrazeption bei Mädchen und jungen Frauen

Fortschritte in der Kinder- und Jugendgynäkologie

Anlässlich des «10. Symposiums Kinder-/Jugendgynäkologie und Kontrazeption – ein Update» am 9. März in Pfäffikon wurden im Rahmen des Satellitensymposiums der Firma Bayer (Schweiz) AG neue Erkenntnisse zu Diagnose und Therapie der Endometriose bei Kinder- und Jugendlichen sowie aktuelle Studiendaten zu Intrauterinsystemen (IUS) bei Adolescentinnen präsentiert.

Endometriose bei Adolescentinnen

Schon die Definition der Endometriose ist gemäss Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. h. c. Andreas Ebert, Berlin, bei Adolescentinnen nicht einfach. Zum einen bezüglich der Festsetzung der Altersgrenzen (12.–18. Lebensjahr), nach denen der Fall eines prämenarchalen 9-jährigen Mädchens mit rezidivierenden, zyklischen Unterbauch-Beschwerden, bei dem histologisch eine Endometriose nachgewiesen wurde, nicht eingeschlossen wäre. Zum anderen bezüglich der Prävalenz (unter 2% der Adolescentinnen), denn diese ist stark davon abhängig, wie und mit welcher zeitlichen Verzögerung die Diagnose gestellt wird. Auch ist unklar, ob es sich um eine selbstlimitierende oder progrediente Erkrankung handelt. «Nach wie vor stehen wir, obwohl die Erkrankung der Endometriose schon seit Hunderten von Jahren bekannt ist, gerade bei dieser Altersgruppe vor einem grossen Problem.» Die Diagnose ist essentiell und das Auge des Operateurs muss gut geschult werden, um Endometrioseherde in dieser Altersgruppe zu diagnostizieren. Aus verschiedenen Studien bei Jugendlichen konnte trotz nicht immer robuster Datenlage geschlossen werden, dass eine Menarche vor dem 14. Lebensjahr, eine positive Familienanamnese und obstruktive Müller-Anomalien das Endometriose-Risiko erhöhen (1). Ein Reviewartikel zeigte, dass nur etwa Dreiviertel der Adolescentinnen mit Endometriose eine leichte Erkrankungsform aufweisen und alle Typen der Endometriose (peritoneale, ovarielle und tief-infiltrierende) auftreten (2). Symptome, wie Dysmenorrhoe, nicht zyklische Schmerzen, Obstipation, Dyschezie, Darmkrämpfe, Dysurie und ggf. auch Dyspareunie legen den Verdacht der Endometriose nahe, ein Konsens, ob medikamentös therapiert oder

früh operiert werden soll, steht noch aus. «Therapieoptionen für diese Altersgruppe müssen dringend analysiert werden.» Häufig wird mit einer Schmerz- und/oder hormonalen Therapie behandelt (3). Auf GnRH oder GnRH-Agonisten sollte vor Epiphysenschluss verzichtet werden. Die Laparoskopie mit/ohne Histologie kann Aufschluss über die Notwendigkeit einer operativen Entfernung der Endometrioseherde geben.

Vor diesem Hintergrund wurde die VISADO-Studie unternommen, um erstmals Wirksamkeit und Sicherheit von Visanne®, einer oralen Endometriose-therapie mit Dienogest, speziell bei einer postmenarchalen jugendlichen Studienpopulation zu untersuchen.

VISADO-Studie

In dieser einarmigen, open-label, 21 europäische Studienzentren umfassenden Studie (4) wurden 111 Patientinnen über 52 Wochen mit Dienogest (2mg) therapiert. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 15.4 Jahre und reichte von 12 bis 17 Jahren. Der durchschnittliche BMI lag bei 22.5 kg/m². Einschlusskriterien waren moderate bis schwere Dysmenorrhoe mit oder ohne chronische Unterbauchschmerzen für ≥2 Zyklen in den vorangegangenen 4 Monaten und entweder klinisch vermutete Endometriose, Abdominalschmerzen in Kombination mit Ultraschallresultaten, die auf eine Endometriose hindeuten, oder Versagen einer chirurgischen Endometriosebehandlung. Zudem mussten die Patientinnen Endometriose-assoziierte Unterbauchschmerzen (EAPP) ≥30 auf einer 100-mm Visual Analog Skala (VAS) für mindestens 4 Wochen aufweisen.

Der primäre Endpunkt, die mittlere Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule (L2–L4), zeigte nach 52 Wochen eine signifikante Abnahme um durchschnittlich 1.2%. Eine Subgruppe von

60 Patientinnen mit reduzierter BMD zu Ende der Studie wurde weitere 6 Monate nachbeobachtet und es zeigte sich, dass nach Absetzen der Behandlung die BMD wiederanstieg und sich dem Ausgangswert näherte (Abb. 1)(4,5). Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der EAPP (gemessen mittels VAS-Score), der Anteil der Patientinnen ohne Endometriose-Symptome (Biberoglu & Behrman Skala), die Veränderung der Symptome, die Patientinnenzufriedenheit (Clinical Global Impressions Beurteilungsskala), das Blutungsmuster (tägliches elektronisches Tagebuch) und unerwünschte Wirkungen (AEs). Die Ansprechraten bezüglich EAPP (d.h. ≥30% Reduktion im VAS-Score verglichen zur Baseline) betrug in Woche 24 81.0% und entspricht den Daten erwachsener Frauen. Bei Studienende beurteilten die Prüferinnen den Status von 89.9% der Patientinnen als «verbessert» oder «stark verbessert», ebenso waren 84.5% der jugendlichen Patientinnen mit der Behandlung zufrieden oder sehr zufrieden. Das Blutungsmuster der Adolescentinnen unter Visanne® war vergleichbar mit dem von Erwachsenen (4).

Dienogest wurde gut toleriert und ergab keine neuen Sicherheitsrisiken. 36% der Patientinnen berichteten über meist milde Arzneimittel-assoziierte AEs (TEAEs). Häufigste AEs während der Behand-

Fazit

- Endometriose bei Adolescentinnen kommt häufiger vor als man denkt, die diagnostische Vorgehensweise muss überdacht werden, um Diagnose- und Therapieverzögerungen zu vermeiden (1–3)
- Visanne® zeigte bei Jugendlichen neben guter Verträglichkeit und substanzialer Reduktion der Endometrioseschmerzen hohe Patientinnenzufriedenheit (4)
- Bei Adolescentinnen kann die Visanne®-Anwendung zu einer Reduktion der Knochendichte führen. Die BMD muss daher überwacht werden, eine Prophylaxe mittels Ernährung und Sport ist empfohlen (5)

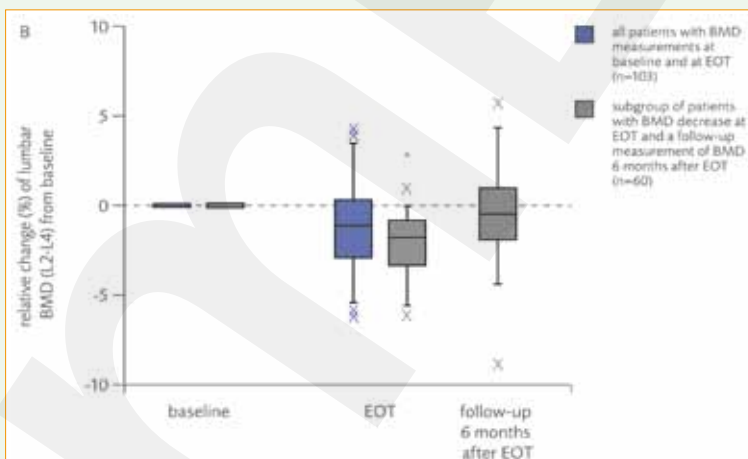


Abb. 1: Verlauf der mittleren Knochendichte der Lendenwirbelsäule über 52 Studienwochen (EOT) und 6 Monate Nachbeobachtungszeit (4)

Jaydess®: Gestagen abgebendes Intrauterinsystem (IUS) m. 13.5mg Levonorgestrel (LNG). I: Intrauterine Kontrazeption über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren. DA: Einlage innerhalb 7 d nach Beginn d. Mens.. Auswechsell gegen neues IUS jederzeit. Nicht geeignet zur postkoitalen Schwangerschaftsverhütung. Unterscheidung von anderen IUS anhand des durch Ultraschall sichtbaren Silberrings. KI: Anomalien d. Uterus od. d. Zervix; PID; Postpartum-Endometritis; Zervizitis od. Vaginitis; sept. Abort ≤3 Monaten; Gestagen-abh. Tumore; maligne Erkrank. d. Corpus od. d. Zervix uteri; nicht abgeklärte Vaginalabblutungen; akute Lebererkrank. + Lebertumore; immunsuppressive Therapie/erh. Anfälligkeit auf Infektionen; SS; Überempfindlichkeit gegen LNG od. Bestandteile d. IUS. VM: siehe wichtige Sicherheitsinformationen. IA: Der Metabol. von Gestagenen kann beschleunigt werden durch Arzneimittel, welche eine Enzymind. verurs., v.a. betroffen sind CYP450 Enzyme. Dazu gehören z.B. Barbiturate, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramid, Felbammat, Griseofulvin, Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz, Bosentan + Johanniskrautpräparate. Stoffe, die Arzneim. metabolisierende Enzyme hemmen (z.B. Itraconazol, Ketoconazol), können d. Serum-LNG-Konz. erhöhen. Einfluss dieser Arzneimittel auf d. Wirksamkeit von Jaydess® ist nicht bekannt, er wird jedoch aufgrund der hauptsächlich lokalen Wirkung von Jaydess® nicht als bedeutend eingeschätzt. SS/S: SS KI; Anwendung in der Stillzeit möglich. UW: Sehr häufig: Vulvovaginitis, Kopfschm., Abdominal-/Beckenschm., Akne/Seborrhoe, Veränd. Blutungen einschl. verstärkter od. abgeschwächter Mens., Schmierblutungen, Oligo- + Amenorrhoe (>50%), Ovarialzysten; Häufig: Infekt. d. oberen Genitaltrakts, depressive Verstimmungen, Migräne, Übelkeit, Alopezie, Dysmenorrhoe, Brustschm./Unwohlsein, Ausstossung d. IUS, Scheidenausfluss. Weitere UW siehe Fl. Liste B. Stand Juni 2015. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.jaydess.ch L.CH.MKT.WHC.09.2015.0834-DE/FR/IT

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Jaydess® siehe Seite 31 (Die Sicherheitsinformationen von Kyleena® entsprechen den Sicherheitsinformationen von Jaydess®). Kurzfachinformation Kyleena® siehe Seite 31

lungsdauer waren Kopfschmerzen (9%), Brustbeschwerden (7.2%), Gewichtszunahme (6.3%) und Bauchschmerzen (5.4%). Eine Patientin zeigte eine schwere TEAE (geplatzte Ovarialzyste), erholte sich aber gänzlich nach 4 Tagen. Visanne®, fasste der Referent zusammen, ist ein sehr wichtiger, neuer klinischer Ansatz für die Therapie der Adolescententinnen. Der Verlust an BMD bei jugendlichen Patientinnen bedarf besonderer Aufmerksamkeit. Daher sollten vor Therapiebeginn eventuelle Risikofaktoren wie Rauchen, übermässiger Alkoholkonsum, niedriger BMI, Erkrankungen des Knochenstoffwechsels etc. eruiert und einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden. Visanne®, das speziell für die Indikation Endometriose entwickelt und deren Therapie zugelassen wurde, bietet ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil bezüglich Verträglichkeit und BMD (6).

Neue Studiendaten zu IUS bei Adolescententinnen

Die Anwendbarkeit von IUS bei Adolescententinnen wurde, so erläuterte **Dr. med. Ruth Drahts**, Suisse, in verschiedenen auch sehr unterschiedlich designten Studien untersucht (7-9). Die daraus ermittelten teilweise widersprüchlichen Daten waren nicht vergleichbar und erlaubten keine Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von IUS bei Adolescententinnen. Diese Fragen griff die **Adolescententinnenstudie** zu Jaydess® (10) auf. Diese erste progressive Phase-III-Studie, die tiefdosierte Levonorgestrel IUS (13.5 mg) in einer jugendlichen Studienpopulation untersuchte lieferte evidenzbasierte Daten zur Anwendung von IUS bei dieser Altersgruppe. In diese offene einarmige Studie wurden 304 gesunde Studienteilnehmerinnen nach der Menarche (mittleres Alter: 16.2 Jahre; mittlerer BMI 22.1 kg/m²; 97.7% Nullipara; regelmässiger Zyklus) in 36 mitteleuropäischen Studienzentren ein-

geschlossen. Am Ende der Hauptstudie, nach 1 Jahr, verblieben 253 Studienteilnehmerinnen. Die Option, die Studie um weitere zwei Jahre – bis zur maximalen Anwendungsdauer von Jaydess® – zu verlängern, nahmen 220 der Studienteilnehmerinnen an.

Im primären Studienendpunkt, Inzidenz von TEAEs über 12 Monate, zeigte Jaydess® ein günstiges Sicherheitsprofil – ohne Auftreten entzündlicher Beckenerkrankungen, Perforation des Uterus oder ektopischer Schwangerschaften – und entsprach dem erwachsener Frauen. Die häufigsten mit Jaydess®-assoziierten TEAEs waren mild und äusserten sich als Beckenschmerzen (14.8%), Dysmenorrhoe (12.2%), Akne (6.6%), Ovarialzysten (4.3%), Expulsion des IUS (3.3%), Vaginalblutung (2.6%) und Kopfschmerzen (1.3%). Schwere Jaydess®-assoziierte TEAEs erlitt 1% der Studienpopulation. Sekundäre Endpunkte waren Abbruchrate nach 2 Monaten, Wirksamkeit, Blutungsprofil, Gesamtzufriedenheit, Einfachheit der Einlage (aus Sicht des Arztes) und Schmerzen bei der Einlage (aus Sicht der Patientin). Die häufigsten zum Therapieabbruch führenden TEAEs waren Beckenschmerzen (3.6%) und Expulsion des IUS (3.3%). Die Abbruchrate im Zusammenhang mit Akne war mit 1.6% tief, ebenso wie für Dysmenorrhoe (1.6%). Die Einlage des IUS verlief bei 303 von 304 Patientinnen erfolgreich und wurde bei 94.4% der Studienteilnehmerinnen als einfach beurteilt. Mehr als 50% der Studienteilnehmerinnen gaben an, keine oder leichte Schmerzen bei der Einlage gehabt zu haben, 10.9% hatten schwere Schmerzen. Nach 12 Monaten waren 83.9% der Studienteilnehmerinnen mit der Therapie zufrieden oder sehr zufrieden und 83.2% setzten die Studie fort. Dies bestätigt die Daten früherer Studien des Studienautors, die zeigten, dass die Wirksamkeit von IUS 13.5 mg nicht von Al-



Abb. 2: Intrauterinsysteme: Jaydess® (links, braune Rückholfäden), Kyleena® (rechts, blaue Rückholfäden)

ter, Parität oder BMI beeinflusst wird (11). Das Sicherheitsprofil von Jaydess®, fasste die Referentin zusammen, entsprach dem erwachsener Frauen ohne neue oder unerwartete Sicherheitshinweise; das Einsetzen des IUS war einfach und erfolgreich und die Patientinnenzufriedenheit dementsprechend hoch, so dass sich Jaydess® als gut akzeptierte Verhütungsmethode bei Adolescententinnen erwiesen hat.

Fazit

- Einlage von Jaydess® auch bei jungen Jugendlichen und Nullipara gerechtfertigt
- Günstiges Sicherheitsprofil entspricht dem erwachsener Frauen
- Ähnliches Blutungsmuster und Expulsionsraten wie bei Erwachsenen
- Schmerzen bei der Einlage meist gut tolerierbar, aber noch zu häufig auftretend (>10% starke Schmerzen), laut Dr. Drahts

Aktuelle News

Kyleena®, ein IUS mit 19.5 mg Levonorgestrel zur intrauterinen Kontrazeption, wurde im Februar von Swissmedic zugelassen. Dieses tiefdosierte IUS kann 5 Jahre im Körper verbleiben und seine Masse entsprechen denen von Jaydess®. Wie Jaydess® weist Kyleena® eine hohe kontrazeptive Sicherheit auf. Beide haben einen Silberring und können dadurch nicht voneinander unterschieden werden, die Rückholfäden unterscheiden sich jedoch in der Farbe (Kyleena®: blaue Rückholfäden, Jaydess®: braune Rückholfäden). Mirena® hat keinen Silberring.

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion:
Dr. Heidrun Ding

Quelle: Satellitensymposium der Firma Bayer (Schweiz) AG im Rahmen des «10. Symposiums Kinder-/Jugendgynäkologie und Kontrazeption – ein Update», 9.3.2017, Pfäffikon

Unterstützt von **Bayer (Schweiz) AG, Zürich**

© Aertzverlag **medinfo AG**, Erlenbach

Literatur:

1. Saridogan E. Adolescent endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;209:46-9
2. Janssen EB et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Hum Reprod Update 2013;19(5):570-82
3. Laufer MR et al. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003;16(3 Suppl):S3-11
4. Ebert AD et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: VISanne study to assess safety in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017 Feb 8. [Epub ahead of print]
5. Arzneimittelinformation Visanne®, Stand September 2016, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch
6. 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. Human Reproduction 2010;25(3):633-41
7. Toma A, Jamieson MA. Revisiting the intrauterine contraceptive device in adolescents J Pediatr Adolesc Gynecol 2006;19(4):291-6
8. Paterson H et al. A nationwide cohort study of the use of the levonorgestrel intrauterine device in New Zealand adolescents. Contraception 2009;79(6):433-8
9. Rasheed SM, Abdelmonem AM. Complications among adolescents using copper intrauterine contraceptive devices. Int J Gynaecol Obstet 2011; 115(3):269-72
10. Gemzell-Danielsson K et al. A Phase III, single-arm study of LNG IUS 8, a low dose LNG IUS (total content 13.5 mg) in postmenarcheal adolescents. Contraception 2016;93(6):507-12
11. Gemzell-Danielsson K et al. The Effect of Age, Parity and Body Mass Index on the Efficacy, Safety, Placement and User Satisfaction Associated With Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems: Subgroup Analyses of Data From a Phase III Trial. PLoS One 2015;17;10(9):e0135309

Visanne® Z: Tabl. à 2 mg Dienogest + Hilfsstoffe. **I:** Behandlung der Endometriose. **D:** 1 Tabl./Tag kontinuierliche Einnahme. **KI:** sexualhormonabh. maligne Tumore, Schw. Lebererkrank. m. abnormen Leberfunktionsparametern; gut-/böartige Lebertumore; Venöse Thromboembolien (VTE); arterielle thromboembolische Erkrank. (ATE); Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; ungeklärte Vaginalblutung; Überempfindlichkeit gegenüber Wirk- o. Hilfsstoffen. **VM:** Vor Beginn/Wiederaufnahme kompl. Eigen- + Familienanamnese, allg. + gynäkol. Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM + Kontrollen in regelmässigen Abständen; Ausschl. einer SS; Absetzen hormonaler Kontrazeptiva. Individuelle Risiko-Nutzen-Analyse bei: starke + anhaltende Blutungen bei uterinen Leiomyomen o. Adenomyosis uteri; erhöhtes Osteoporose-Risiko od. Jugendliche vor Erreichen der endg. Skelettreife; Depression; anhaltende, klin. sign. Hypertonie; sorgfältige Überwachung bei Diabetes mellitus; persistierende Ovarialfollikel; EUG i. d. Anamn. (erhöhte Rate ektopischer SS bei Gestagen-Monopräparaten vs komb. oralen Kontrazeptiva). **Vask. RF:** Epidemiol. Studien zeigten einen schwachen Zusammenhang zw. d. Anw. v. Gestagen-Monopräp. + einem erhöhten Risiko für MI o. zerebrale Thromboembolien, + ein leicht erhöhtes Risiko für VTE (TVT, LE). Betr. Symptome/RF siehe FI. **Sofortiges Absetzen bei:** Vd. a. ATE/VTE; anhaltende klin. sign. Hypertonie; mind. 4 Wochen vor geplanter OP + während Immobilisation; Ikterus +/- Cholestase-bedingten Pruritus; zunehmendem Schweregrad bestehender Depression; starken Oberbauchschm./Lebervergr.; SS o. Vd. a. SS. **IA:** Dienogest wird hauptsächlich durch CYP-P450 (CYP3A4) metabolisiert. CYP-P450-Induktoren (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut-Präparate, Proteaseinhibitoren) können d. therapeut. Wirksamkeit herabsetzen. CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Protease-Inhibitoren, + Grapefruitsaft können die Plasmaspiegel erhöhen. **SS/SS:** Keine Anwendung. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Nervosität, Stimmungsveränd., depressive Verstimmung, Libidoverlust, Aufmerksamkeitsstörung, Kopfschmerzen, Migräne, Schlafstörungen, Übelkeit, Bauchschm., Blähungen, Erbrechen, Akne, Alopezie, Rückenschm., Brustbeschw., Ovarialzysten, Hitzewallungen, Asthenie, Reizbarkeit. Weitere UW siehe FI. **P:** 2x14, 6x14. **Liste B.** Weiterführende Info. entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. L.CH.MKT.WHC.01.2017.1121-DE/FR

L.CH.MKT.WHC.06.2017.1210-DE