DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 43; Ausgabe 06 / 2024

Endometriose: langwirksame Gestagene oder kombinierte orale Kontrazeptiva? [CME]

Etwa 10% aller Frauen im gebärfähigen Alter sind von einer Endometriose (EM) betroffen, einer chronisch-entzündlichen Erkrankung mit ektop gelegenen Herden Endometrium-artigen Gewebes. Dieses proliferiert und blutet unter dem zyklischen Einfluss von Östradiol und verursacht dadurch zyklus(un)abhängige Schmerzen und häufig auch Unfruchtbarkeit[1]. Wir haben unlängst ausführlich darüber berichtet [2].

In der Erstlinien-Therapie werden nach nationalen und internationalen Leitlinien neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) antiproliferativ wirkende Gestagene eingesetzt, wobei in Deutschland und Österreich für diese Indikation nur das synthetische Nortestosteron-Derivat Dienogest zugelassen ist [3], [4]; alternativ kann mit kombinierten oralen Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva (KOK behandelt werden, allerdings im „off-label-use“. Werden diese Medikamente ohne Unterbrechung eingenommen, können schmerzhafte Blutungen wirksam verhindert werden (therapeutische Amenorrhö).

Bei unzureichendem Erfolg der primären Hormonbehandlung wird eine chirurgische Herdsanierung angestrebt. Auch hiernach haben > 50% der betroffenen Frauen Rezidive. Daher werden auch diese weiter mit Hormonen behandelt. Welche der beiden Hormontherapien (Gestagene oder KOK) bevorzugt werden sollten, ist nicht klar. Seit einiger Zeit stehen auch Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) für eine Eskalation bei Therapieversagen zur Verfügung (vgl. [2]).

In der PRE-EMPT-Studie wurden jetzt bei operierten Frauen langwirksame Gestagene („long acting progestogens“ = LAPs) im Vergleich zu KOK in der Linderung EM-bedingter Schmerzen bewertet [5]. Die Studie wurde aus öffentlichen Mitteln des „National Institute for Health and Care Research“ (NIHR) finanziert.

Studiendesign: Diese offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Parallelgruppen-Studie wurde an 34 britischen Kliniken durchgeführt. Frauen im gebärfähigen Alter mit gesicherter Endometriose wurden unmittelbar nach einer organerhaltenden operativen Sanierung eingeschlossen. Unfruchtbarkeit, dringender Kinderwunsch oder Kontraindikation gegen eine Hormontherapie waren Ausschlusskriterien. Nach 1:1-Randomisierung erhielten die Teilnehmerinnen über drei Jahre entweder eine KOK-Therapie mit 30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel/d oder eine LAP-Therapie mit 150 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) alle 3 Monate i.m. bzw. alternativ ein Intrauterinpessar mit einer definierten Freisetzung von 20 µg Levonorgestrel/d.

Primärer Endpunkt war ein Schmerzrezidiv innerhalb der ersten drei Jahre seit der OP, kategorisiert nach dem „Endometriosis Health Profile-30-Score“ (EHP-30) mit 0 als bestem und 100 als

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

schlechtestem Wert (unerträglicher Schmerz). Sekundäre Endpunkte waren zahlreiche weitere Scores zur Evaluation von u.a. Lebensqualität, Krankheitserleben, beruflicher Belastbarkeit und Sozialleben, die jeweils nach sechs Monaten, einem, zwei und drei Jahren erhoben wurden. Die Notwendigkeit einer weiteren chirurgischen Intervention oder eine Eskalation der Therapie auf GnRH-Agonisten wurde als Therapieversagen eingestuft.

Ergebnisse: Von 2.858 seit 2014 gescreenten Frauen im Alter von 16-45 Jahren wurden 405 randomisiert; von ihnen erhielten 205 LAP und 200 KOK. Die Kollektive waren in ihren Basischarakteristika nahezu identisch. Die meisten (83%) konnten über drei Jahre nachverfolgt werden: mittleres Alter 29 Jahre, 91% mit ethnischer Zuordnung „weiß". Im LAP-Kollektiv wurden 114 (56%) mit DMPA-Injektionen behandelt, und 91 (44%) trugen das Pessar. Die vorausgegangene Operation wurde bei 91% der Teilnehmerinnen eingestuft als vollständige Exzision der EM-Herde. Der Schweregrad der EM war bei fast 80% den Kategorien I (minimal) und II (mild) nach der 4 Stufen umfassenden Klassifikation der „American Society for Reproductive Medicine" zugeordnet.

Nach drei Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Abnahme der EHP-30-Schmerzscores in beiden Kollektiven: adjustierte mittlere Differenz -0,8 (95%-Konfidenzintervall = KI: -5,7 bis 4,2; p = 0,76). Der Score hatte um 40% im Vergleich zum Ausgangswert abgenommen: im Mittel 24 Punkte unter LAP (von 57 auf 33 Punkte) und 23 Punkte unter KOK (von 56 auf 33 Punkte). Diese Verbesserung gegenüber der präoperativen Einstufung fand sich durchgehend bei allen geplanten Visiten. Das betraf auch das „Scoring" bei den sekundären Endpunkten. Unter der LAP-Therapie wurden 17 Frauen schwanger, unter KOK 24.

Unter LAPs unterzogen sich weniger Frauen erneuten chirurgischen Eingriffen oder Zweitlinienbehandlungen im Sinne eines Therapieversagens als Frauen unter KOK: Es gab 73 vs. 97 Ereignisse bei 50 vs. 61 Frauen. Wurde der Anstieg des EHP-30-Scores auf das Niveau vor der Operation in die Definition des Therapieversagens mit einbezogen, gab es unter LAP 11% weniger Therapieversager als unter KOK (HR: 0,89; KI: 0,66-1,19). Unerwünschte Ereignisse waren nicht mit einer bestimmten, einzelnen Therapie assoziiert. Da fast ausschließlich weiße Frauen an der Studie teilnahmen, können die Ergebnisse nicht ohne Einschränkungen verallgemeinert werden.

Fazit

In einer offenen Multicenterstudie zur Therapie Endometriose-bedingter Schmerzen nach operativem Sanierungsversuch waren kombinierte orale Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva (KOK) über 3 Jahre ähnlich effizient wie langwirksame Gestagene (LAPs) als Depotinjektion oder als Intrauterinpessar. Alle drei Therapien gelten in dieser Indikation als „off-label-use". Der EPH-30-Schmerzscore nahm unter beiden Hormonstrategien, KOK wie LAPs, um 40% im Vergleich zum präoperativen Wert ab. LAPs hatten den Vorteil, dass weniger Zweiteingriffe durchgeführt oder Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons als Reservetherapie eingesetzt werden mussten.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. Zondervan, K.T., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1244. (Link zur Quelle)
2. AMB 2022, 56, 73. (Link zur Quelle)
3. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-045 (Link zur Quelle)
4. www.eshre.eu/guidelines 2022 (Link zur Quelle)
5. Cooper, K.G., et al. (PRE-EMPT = PREventing recurrence of Endometriosis by Means of long acting Progestogen Therapy): BMJ 2024, 385, e079006. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.