Endometrioosin lääkehoito

Antti Perheentupa Naistenklinikka, Tyks Biolääketieteenlaitos, TY

.13.4.2018 Lahti

Sidonnaisuudet

- LT, dos, naistentautien el, lisääntymislääketiede, andrologian erityispätevyys
- Oyl, lisääntymislääketieteen kouluttaja, Naistenklinikka VSSHP
- Yksityislääkäri Auraklinikka, Pihlajalinna
 - SFY:n puheenjohtaja (NFS hallitus)
 - communications director IFFS hallitus (International Federation of Fertility Societies)
 - NFOG scientific committee
- ENDOMET tutkimusprojektin ryhmäjohtaja (TEKES- ja EVO-rahoitus)
- Luentoja lääkeyritysten koulutustilaisuuksissa (Gedeon Richter, MSD, Merck)
 - Koulutustilaisuuksien suunnittelu (Gedeon Richter, MSD, Merck)
- Forendo Pharma Ltd. perustaja ja osakas

endometriosis

Should be viewed as a chronic disease that requires a lifelong management plan with the goal of *maximizing* the use of medical treatment and avoiding repeated surgical procedures

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

lääkehoito ei paranna – tavoitteena

- oireiden lievitys turvaa elämänlaatu
- taudin etenemisen estäminen
- estää / hidastaa uusiutumista kirurgian jälkeen
- Infertiliteetin hoito
- oireet palaavat hoidon jälkeen

perinteinen hoitodg varmistus ei välttämätöntä

- tyypilliset oireet aloita hoito
- dysmenorrea endometrioosi
- riittävä vaste seuranta
- riittämätön vaste lisäselvittely
- empiirinen hoitokokeilu on osa "hoitopolkua"

NSAIDs

- älä ylenkatso
- vähentävät prostaglandiinien tuotantoa ja eritystä – lieventävät kipua
- riittävä säännöllinen annostelu
- yhdistetään muihin hoitoihin
- sivuvaikutukset vaikutus hedelmällisyyteen
- Cochrane (endometrioosi vs. dysmenor.)

yhdistelmaehkäisy

- endometriumin ja endometrioosin atrofiavuodon ja PG:in väheneminen
- estää ovulaation estää endometriomat
- endometrioosin insidenssi e-pillerin käyttäjillä muita alempi – suojaava vaikutus (hoida dysmenorrhea)
- voi kombinoida NSAID ja/tai AI.

yhdistelmaehkäisy

 prospektiivisessa kliinisessä arviossa matala-annoksisen yhdistelmäehkäisyn tauoton käyttö vähensi endometrioosin oireita tehokkaammin kuin syklinen COC käyttö kirurgisen hoidon jälkeen

Vercellini et al. F&S 2003

yhdistelmaehkäisy

Tutkimus	HOITO	KIVUN LIEVITYS
Vercellini et. al 1993	DSG 0.15mg + EE 20 microg sykl 6 kk	17/23 74%
Vercellini et. al 1993	DSG 0.15mg + EE 20 microg sykl 12 kk	23/40 57%
Parazzini et. al 2000	Gestod 0.75mg + EE 30 microg sykl 12 kk	23/46 70%
Vercellini et. al 2003	DSG 0.15mg + EE 20 microg jatkuva 24 kk	48/50 96%

progestiinit

- tavoitteena on amenorrea
- eroja on tehon ja sivuvaikutusten osalta (MPA, noretisteroni, lynesteroli, dienogesti)
- riittävä teho, ongelmana sivuvaikutukset: pahoinvointi, huimaus, turvotus, vaikutukset sokeri- ja rasva-aineenvaihduntaan ja luun metaboliaan.
- tumareseptorvaikutus, mahdollisesti myös nopea vaste solukalvoreseptorien kautta MMPs & 17βHSD2

LNG - IUD

- korkea levonorgestreelipitoisuus kohdekudoksessa – vain vähän sivuvaikutuksia
- täysamenorrea monille
- teho hyvin osoitettu pinnallisen, rektovaginaalisen ja uusiutuvan taudin kohdalla kuten myös postoperatiivisen tilanteen hoidossa

Progestiinien teho

progestiini	annos	aika	Kivun lievitys	Kipu %	reference
MPA	50 mg/p po	3 kk	35/40	87	Harrison 2000
	150 mg/3 kk im	12 kk	36/40	90	Vercellini 1996
NETA	5-20 mg/p po	6 kk	48/52	92	Delale 1998
	10 mg/p po	6 kk	<mark>46/4</mark> 8	98	Moore 1999
Lynesteroli	10 mg/p po	6 kk	11/ 2 2	50	Regidor 2001
Syproteroni	12.5 mg/p po	6 kk	34/45	73	Vercellini 2002
Levonorgestreeli	20 microg/p IUD	12 kk	12/20	60	Vercellini 1999
		12 kk	11/11	100	Fedele 2001

GnRH-analogit

- estää tehokkaasti munasarjojen estrogeenierityksen
- agonist flare-effect E eritys (AI, ANT, OC kombi)
- pitkä aikainen hoito ongelmallista (luusto)
- add back helpottaa sivuvaikutuksia
- Antagonist ei flarea (pistokset usein)
- Molempia käytetään osana infertiliteettihoitoja

vaikea endometrioosi

- endometrioosipotilaan eutooppinen endometrium on poikkeavaa.
- vaikeissa tapauksissa munasarjojen estrogeenituotannon estäminen ei riitä.

 hoidon kohteena on endometrioosikudoksen oma estrogeenituotanto. Steroidogeneesin entsyymit ilmentyvät endometrioosissa. Aromataasi on viimeinen "steppi" estradiolituotannossa. (also HSD17B1)

aromataasin estäjät

- ovarion inhibitio on riittämätöntä yhdistetään aina yhdistelmähormonivalmisteeseen (tai GnRH analogiin).
- pitkäaikainen hoito COC + AI turvallisempaa (?) – vähemmän oireita
- GnRH ago + AI > rajut hypoestrogeeniset oireet ongelmat luun metabolian kohdalla.

Taudin uusiutumisen riski kirurgisen hoidon jälkeen

- 21.5 % kahden vuoden kuluessa
- 40 50 % viiden vuoden kuluessa

Guo Hum Repro Up 2009

 uusintaleikkaus on usein riskialtis ja harvoin lievittää tehokkaasti oireita

Vercellini et al.2009 Acta

adjuvanttiterapia

- lyhyt postoperatiivinen hormonihoito vähentää taudin uusiutumista?
- ajatuksena (?) on (näkymättömien)
 pesäkkeiden hoito (=uudelleenkasvun esto)
- riski uusien leesioiden muodostumiseen
- 3-6 kk post-operatiivinen hoito ei näytä juurikaan tehokkaammalta kuin pelkkä kirurgia

adjuvanttiterapia

- ei apua hedelmällisyyteen, kipuihin tai uusiutumiseen vuoden kuluessa.
- GnRH-analogit, progestiinit ja yhdistelmäehkäisy yhtä tehokkaita.

Cochrane Syst Rev 2004

• taudin uusiutumiskäyrät siirtyvät oikealle adjuvanttihoidon seurauksena

Vercellini et al. BJOG 1999

adjuvanttiterapia

• tärkeää muistaa teho munasarjataudin uusiutumisen ehkäisyssä

OR 0.12 (95% CI, 0.05 – 0.29)

syklinen vs jatkuva annostelu 15 % vs. 8 %

Vercellini et al.2009 Acta

tertiaariehkäisy

- postoperatiivinen hormonihoito tehoaa kipuun ja uusiutumisen ehkäisyyn niin kauan kuin sitä käytetään
- lievitys dysmenorrean hoitoon (12 kk) sekä LNG-IUD & COC
- jatkuva COC annostelu uusiutumisriski
- muita oireita ei ole huolella tutkittu.

ComContra -endometrioma

- ovarion leesiolla korkea uusiutumisriski leikkauksen jälkeen (30 - 40 %)
- pitkitetty postoperatiivinen hormonihoito suojaa uusiutumiselta: CC 9/102 ja ilman 26/46 (Vercellini et al. -08)
- suojavaikutus häviää nopeasti hoidon päätyttyä (Missmer et al. Obst Gyn -04)
- Suojaa syövältä (Modugno et al. AJOB -04)

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist

H.S. Taylor, L.C. Giudice, B.A. Lessey, M.S. Abrao, J. Kotarski, D.F. Archer, M.P. Diamond, E. Surrey, N.P. Johnson, N.B. Watts, J.C. Gallagher, J.A. Simon, B.R. Carr, W.P. Dmowski, N. Leyland, J.P. Rowan, W.R. Duan, J. Ng, B. Schwefel, J.W. Thomas, R.I. Jain, and K. Chwalisz

150 mg x1,200 mg x2 vs placebo for 3 mos

Dysmenorrea: 46 %, 76% vs. 20% Chronic pelvic pain: 50%, 55% vs. 37%

riittävä potilasinfo!

- Välttämätöntä ymmärtää ettei hoitoa tule keskeyttää kun oireet paranevat!
- Varhainen tehokas hoito on mielekästä
- Empiirinen hoito on osa oikeaa hoitokäytäntöä oireiden seuranta?
- Raskaus ja imetys ovat ainoat perustellut keskeyttämisen syyt kun hoito toimii.

riittävä potilasinfo!

- Arvioi kaikki raskauteen vaikuttavat tekijät myös mies! Suunnitelma siitä kauanko (kk) hoito on tauolla – oireiden seuranta
- Ripeästi IVF jos EFI on matala
- Imetys on hyödyllistä ja perusteltua.
 Hormonihoidon voi turvallisesti aloita 4kk synnytyksestä mikäli oireita.
- Mikäli oireet merkittävästi muuttuvat yhteys hoitavaa lääkäriin viiveettä!
- Spontaani paraneminen on HARVINAISTA!
- Riittävästi tietoa parempi komplianssi!

Endometriosis Fertility Index

11th World Congress on Encometriosis 4-7 September 2011 Montpellier France

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description		Points	
Age			LE Score				
<u>, (go</u>	If age is < 35 vears	2		If LF Score = 7 to 8 (high score)		3	
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2	
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	,	0	
Years Inf	ertile		AFS End	Iometriosis Score			
	If years infertile is <u><</u> 3	2		If AFS Endometriosis Lesion Score i	s < 16	1	
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score i	s <u>></u> 16	0	
Prior Pregnancy			AFS Tota	al Score			
	If there is a history of a prior pregnancy	1		If AFS total score is < 71		1	
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is \geq 71		0	
Total His	storical Factors		Total Su	rgical Factors			
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:		His	torical + Surgical =	EFI Sc	ore		

Endometriosis Fertility index

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE





Fig. 2. Mechanism of Hormonal therapy for treatment of Endometriosis.





INTERNATIONAL FEDERATION OF FERTILITY SOCIETIES Fédération internationale des sociétés de fertilité Federación internacional de sociedades de fertilidad



www.iffs-reproduction.org

SAVE THE DATE!

The Management of Infertility and Assisted Conception

International Federation of Fertility Societies (IFFS) and the Association for Fertility and Reproductive Health (AFRH)

17-19 May 2018 · Lagos, Nigeria

Visit IFFS sites ! <u>www.iffs-reproduction.org</u>

Video & live streaming: Facebook

IFFS is also on **Twitter** & LinkedIn

INTERNATIONAL FEDERATION OF FERTILITY SOCIETIES

2019 WORLD CONGRESS

Transforming the Frontiers of Human Reproduction

11 APRIL - 14 APRIL 2019 Shanghai Expo Centre | Shanghai, China

KIITOS !



Suggested algorithm for individualized treatment of endometriosis-associated pain by means of a lesion-based, three-tiered risk stratification system and a stepwise pharmacologic approach (81) in women not seeking conception and preferring medical therapy rather than surgery. *Vercellini. Medical therapy for deep endometriosis. Fertil Steril 2017.*

Table 1

Studies of long-term hormone therapy after surgery to treat endometriosis

	Study		No. of women	Follow-up,	Primary result:	
Study and source	design	Hormone therapy	(treated/control)	mo	rate of recurrence, % ^a	p value
Outcome: Recurrence of pelvic pain						
Dysmenorrhea						
Vercellini et al [33], 2003	RCT	LNG-IUD/EM	20/20	12	10/45	.01
Seracchioli et al [34], 2010	RCT	Cyclic OC/continuous OC/EM	92/95/87	24	31/4/40	<.01
Tanmahasamut et al [35], 2012	RCT	LNG-IUD/EM	28/26	12	7/39	.01
Dyspareunia						
Vercellini et al [33], 2003	RCT	LNG-IUD/EM	9/8	12	Median VAS score reduction 31/15	NS
Seracchioli et al [34], 2010	RCT	Cyclic OC/continuous OC/EM	92/95/87	24	27/29/35	NS
Tanmahasamut et al [35], 2012	RCT	LNG-IUD/EM	12/7	12	Median VAS score reduction 15/19	NS
Nonmenstrual pain						
Vercellini et al [33], 2003	RCT	LNG-IUD/EM	5/7	12	Median VAS score reduction 17/20	NS
Seracchioli et al [34], 2010	RCT	Cyclic OC/continuous OC/EM	92/95/87	24	29/27/40	NS
Tanmahasamut et al [35], 2012	RCT	LNG-IUD/EM	17/19	12	Median VAS score	.04
					reduction 48/22	
Outcome: Anatomical relapse						
Endometrioma						
Vercellini et al [36], 2008	Cohort	Cyclic OC/EM	102/46	28	9/56	<.001
Takamura et al [37], 2009	Cohort	Cyclic OC/EM	34/39	24	3/44	.001
Seracchioli et al [38], 2010	RCT	Cyclic OC/continuous OC/EM	75/73/69	24	15/8/29	.003
Lee et al [39], 2010	Cohort	Cyclic OC/EM ^b	175/187	35	7/29	.001
Cuccinella et al [40], 2013	Cohort	Cyclic OC/EM	126/38	24	8/39	.001

EM = expectant management; LNG-IUD = levonorgestrel-releasing intrauterine device; NS = not significant; OC = oral contraception; RCT = randomized controlled trial;

VAS = visual analog scale.

^a If outcome is not given as rate of recurrence, this is stated.

^b Both groups received an initial short course of gonadotropin-releasing hormone analogues.