

Dienogest – Liệu pháp điều trị mới trong Lạc Nội Mạc Tử Cung

TS.BS Bùi Chí Thương

Progestins được khuyến cáo phổ biến dựa trên nhu cầu điều trị hiệu quả và có dữ liệu an toàn trong LNMTC



ESHRE guidelines:

“Các nhà LS được khuyến cáo sử dụng progestagens ... như lựa chọn để giảm đau do LNMTC”¹



WES consensus:

“Progestins có hiệu quả được chứng minh qua RCTs và có chỉ định chuyên biệt cho điều trị LNMTC...có thể được cân nhắc như lựa chọn hàng đầu”²

- Progestins thế hệ mới, như dienogest, nên được xem xét là lựa chọn hàng đầu cho LNMTC²

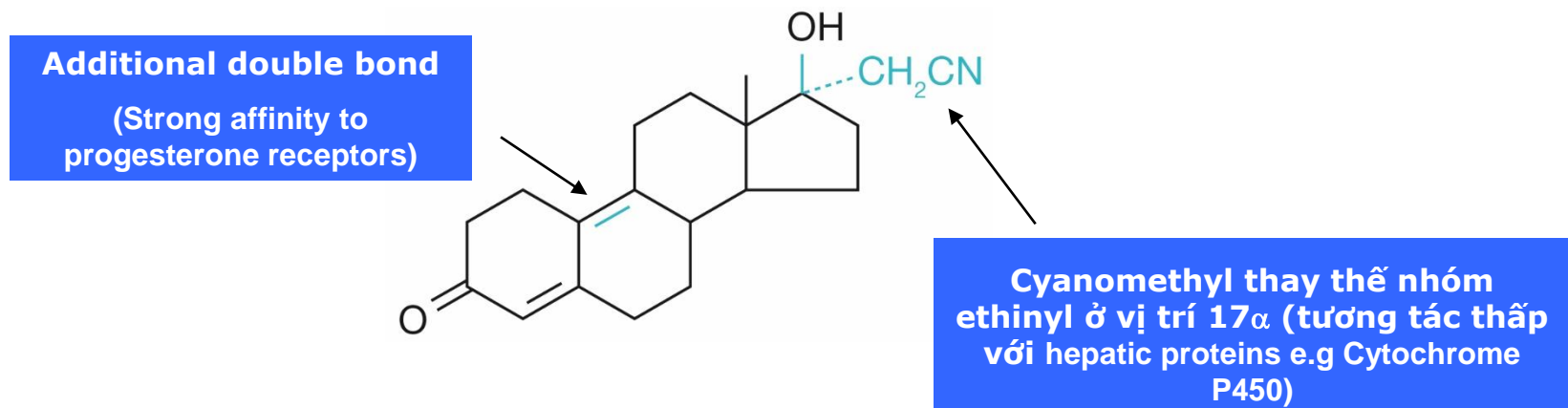
ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology; WES, World Endometriosis Society; RCT, Randomized controlled trial.

1. ESHRE 2013 guidelines; Accessed at: <http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx>
2. Johnson NP et al. Hum Reprod 2013; 28(6): 1552–1568.

Dienogest – là Progestin có cấu trúc hóa học đặc biệt

Cấu tạo hóa học đặc biệt của DNG giúp đem lại dữ liệu dược học độc đáo

- Dẫn xuất 19-nortestosterone
 - Tác động mạnh mẽ của progestational trên NMTC
 - T_{1/2} ngắn 9–11 giờ
 - SKD uống cao >90%
- Dẫn xuất của progesterone
 - Dung nạp tốt
 - Kháng androgen
 - Ức chế vừa phải trên tiết gonadotropin
 - Chủ yếu hoạt động ngoại vi



Sasagawa S et al. Steroids 2008; 73: 222–231.

DNG là progestin có cấu trúc kết hợp của cả dẫn xuất 19-nortestosterone và progesterone

Dienogest có đặc tính tương tự Progesterone: phù hợp trong điều trị LNMTC

	Progestogenic activity	Glucocorticoid activity	Androgenic activity	Anti-androgenic activity	Antimineralocorticoid activity
Progesterone	+	-	-	(+)	+
Dienogest¹	+++	-	-	++	-
Drospirenone	+	-	-	+	++
Levonorgestrel	++	-	+	-	-
Dydrogesterone	+	-	-	-	(+)
MPA	+	++	+	-	-
Norgestimate	++	-	+	-	-
Norethisterone	+++	-	+	-	-
Desogestrel	+	+	+	-	-
Cyproterone acetate	+	+++	-	+++	-

1. Mueck AO et al., Gynecol Endocrinol 2010;26:109–113

Dienogest: cơ chế tác động trong LNMTC

Ức chế tăng sinh sang thương LNMTC nhờ:

- Tác động **trung ương**
 - **Ức chế tiết gonadotropin**: giảm estrogen^{1,2} với ức chế mức trung bình estradiol³ lưu hành trong tuần hoàn → ức chế sự phì đại sang thương mô LNM và NMTC
 - **Chức năng buồng trứng**: không phóng noãn (2mg dose)³
- Tác động **tại chỗ**
 - **Tăng sinh**: ức chế tăng sinh của mô giống NMTC⁴⁻⁶
 - **Viêm**: ảnh hưởng yếu tố gây viêm liên quan đến NMTC^{7,8}
 - **Sinh mạch**: ức chế sự sinh mạch trên NMTC ở mô hình động vật⁹⁻¹¹
 - Ức chế tổng hợp prostaglandin E2^{13,13}

E2, estradiol

1. McCormack PL. Drugs 2010; 70(16): 2073–2088.
2. Sasagawa S et al. Steroids 2008.
3. Klipping C et al. J Clin Pharmacol 2012; 52: 1704–1713.
4. Katsuki Y et al. Eur J Endocrinol 1998; 138: 216–226.
5. Fischer OM et al. Gynecol Obstet Invest 2011; 72: 145–151.
6. Shimizu Y et al. Steroids 2011; 76: 60–67.
7. Horie S et al. Fertil Steril 2005; 83(5): 1530–1535.

8. Mita S et al. Fertil Steril 2011; 96: 1485–1489.
9. May K and Becker CM. Minerva Ginecol 2008; 60: 245–254.
10. Katayama H et al. Hum Reprod 2010; 25: 2851–2858.
11. Nakamura M et al. Eur J Pharmacol 1999; 386: 33–40.
12. Sacco K et al. Gynecol Endocrinol 2012; 28: 134–138.
13. Becker CM and D'Amato RJ. Microvasc Res 2007; 74: 121–130.

Nồng độ estradiol trong mô LNMTC

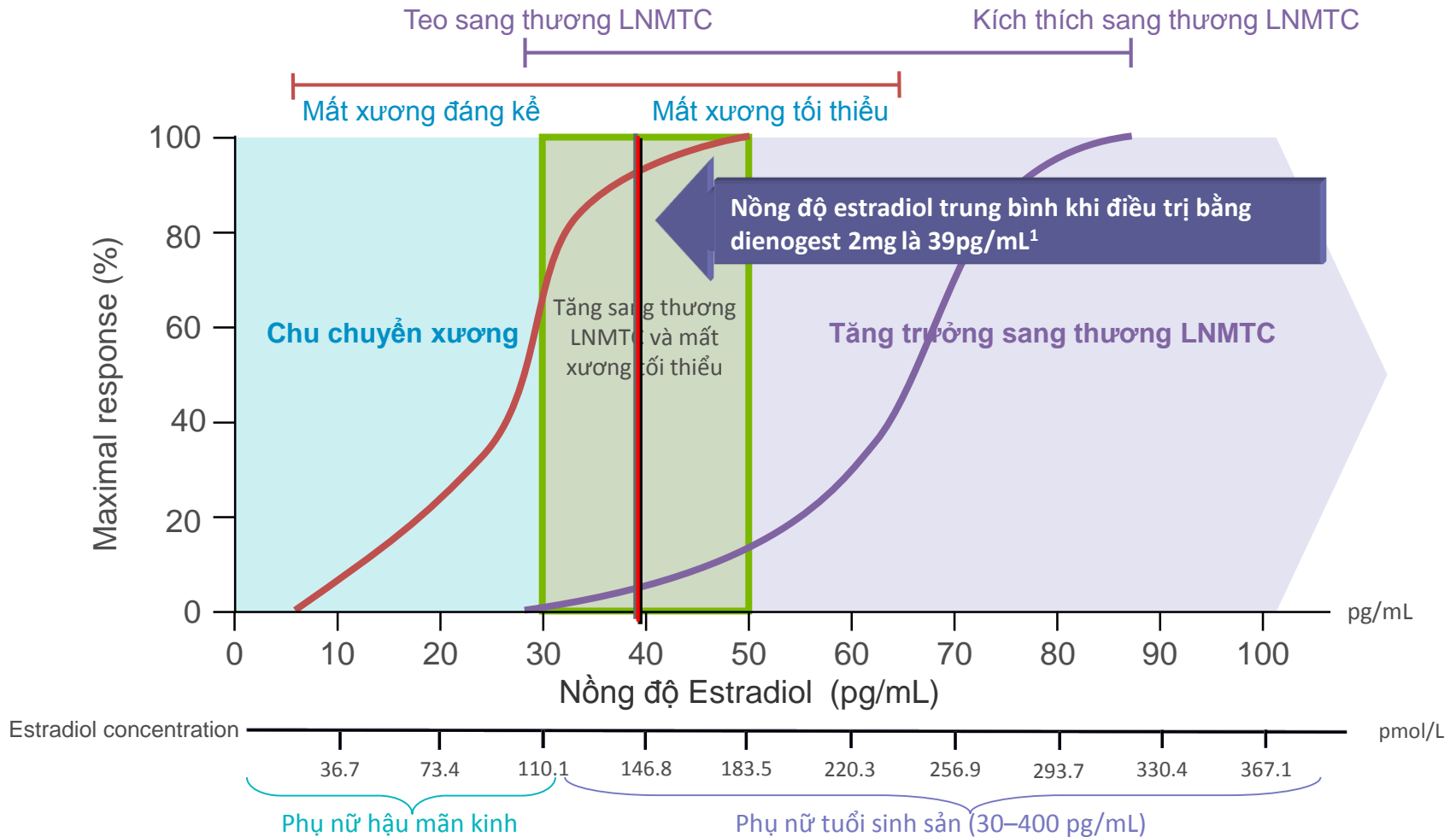


Figure adapted from Barbieri RL. J Reprod Med 1998; 43(3 Suppl): 287–292.

1. Klipping C et al. J Clin Pharmacol 2012; 52: 1704–1713.

Cơ chế tác động của dienogest?

Đề kháng Progesteron ¹⁻²

Giảm chu trình chết ³

Sinh mạch ⁴⁻⁵

Viêm⁶⁻⁷

Tăng hoạt tính Estrogen ^{8,9}

Tăng sinh tế bào ¹⁰

Hồi phục độ nhạy cảm Progesterone ¹

Tăng chu trình chết²

Giảm VEGF và NGF ³⁻⁵

Giảm PGx, COX-2, TNF- α và IIs ⁶⁻⁹

Ức chế trực hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng¹⁰⁻¹²

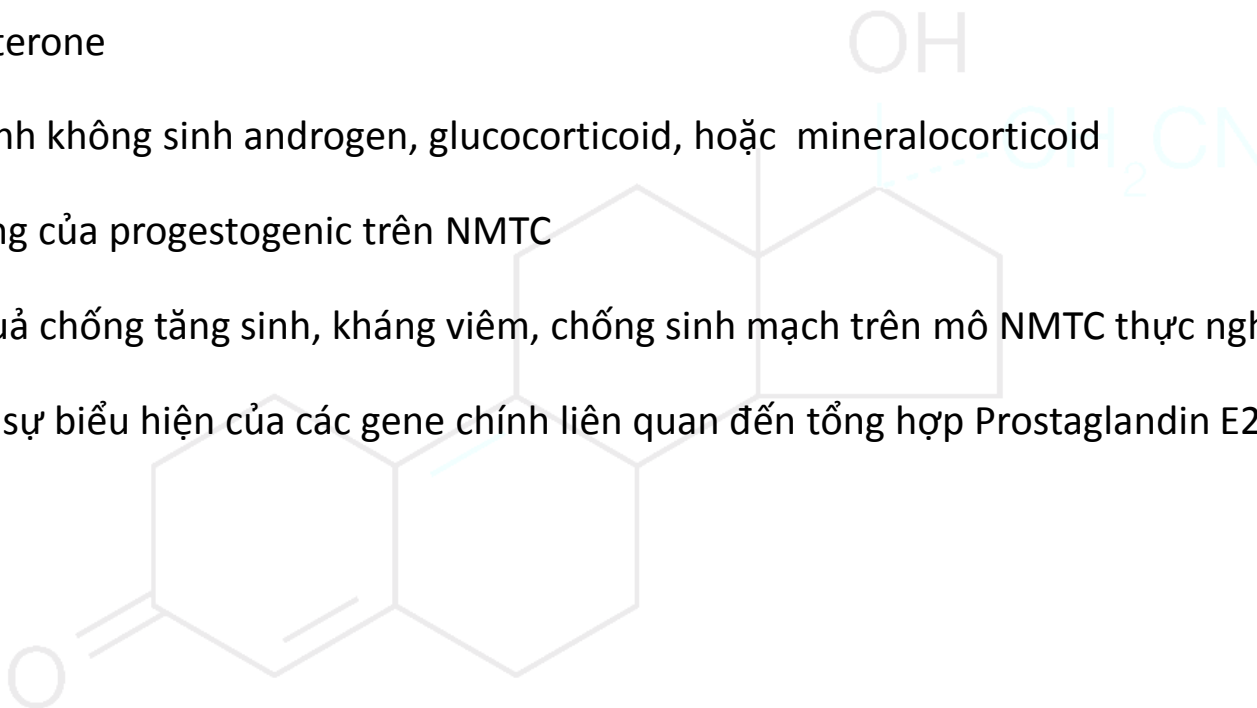
Giảm tăng sinh tế bào¹³⁻¹⁵

1. Attia et al., JCEM 2000;85:2897-2902
2. Bulun et al., Sem Reprod Med 2012;30:39-45
3. Gebel et al., Fertil Steril 1998;69:1042-47;
4. Crosin et al., Fertil Steril 2009;92:1214-20
5. Takehara et al., Hum Patho 2004;35:1396-75

6. Hornung et al., JCEM 1997;82:1621-8
7. Osteen et al., Sem Reprod Endocrinol 1996;14:247-55;
8. Bulun NEJM 2009;360:268-79
9. Xue Q, et al., Biol Reprod 2007;77:681-7.
10. Béliard A, Fertil Steril 2004;82:80-5.

Tóm tắt tại sao dienogest sử dụng trong LNMTC ?

- ✓ Nhờ sự kết hợp đặc tính dược động học của 2 thành phần dẫn xuất 19-nortestosterone và progesterone
- ✓ Hoạt tính không sinh androgen, glucocorticoid, hoặc mineralocorticoid
- ✓ Tác động của progestogenic trên NMTC
- ✓ Hiệu quả chống tăng sinh, kháng viêm, chống sinh mạch trên mô NMTC thực nghiệm
- ✓ Ức chế sự biểu hiện của các gene chính liên quan đến tổng hợp Prostaglandin E2 và estrogen



Thông qua đặc tính dược học, dienogest có thể góp phần ức chế đau và phát triển sang thương bệnh lý trong LNMTC

Phần 3

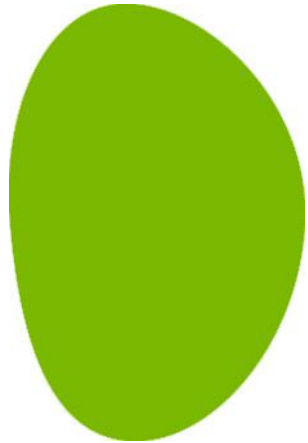
Visanne[®] (dienogest 2mg)
trong điều trị bệnh LNMTC

Bằng chứng lâm sàng : dienogest 2mg trong điều trị bệnh LNMTC

- Hiệu quả của DNG trong LNMTC
 - Hiệu quả trên triệu chứng đau
 - Hiệu quả trên sang thương LNMTC
 - Hiệu quả trên chất lượng sống
- Độ an toàn và tính dung nạp DNG
 - Tác dụng ngoại ý
 - Kiểu xuất huyết
 - Tác dụng phụ do giảm estrogen
- Dữ liệu điều trị kéo dài

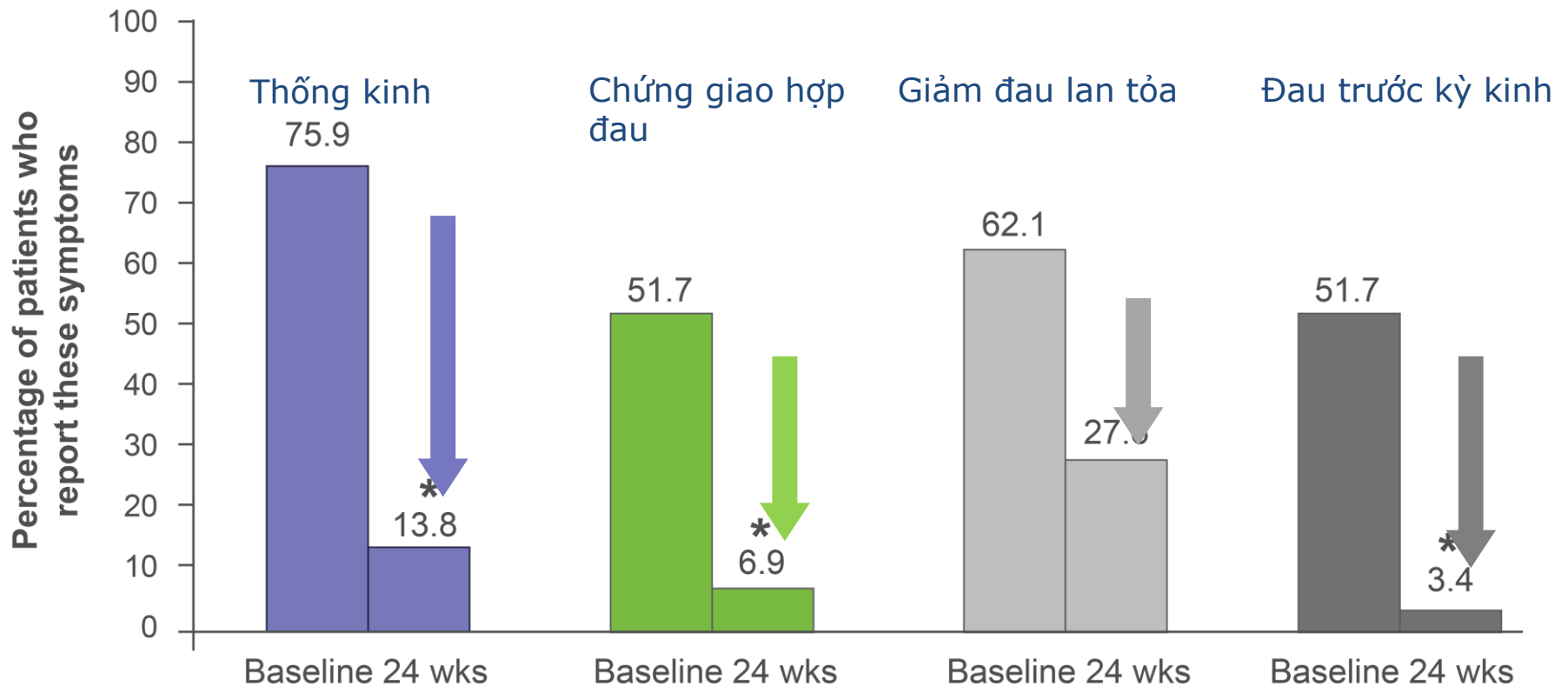
Các nghiên cứu lâm sàng của Dienogest 2mg/d.

Nghiên cứu	Thời gian nghiên cứu	Cỡ mẫu	Tiêu chí chính	Publication
Nghiên cứu nhãn mở, dò liều	24 tuần	64	Giảm sang thương Thang điểm rASRM qua nội soi lần 2	Köhler <i>et al.</i> (2010) ¹
Nghiên cứu mù đôi so sánh placebo	12 tuần	198	Giảm đau: VAS	Strowitzki <i>et al.</i> (2010) ²
Nghiên cứu nhãn mở so sánh placebo	53 tuần	168		Petraglia <i>et al.</i> (2012) ³
Nghiên cứu nhãn mở so sánh Dienogest và leuprolide acetate	24 tuần	252		Strowitzki <i>et al.</i> (2010) ⁴ Strowitzki <i>et al.</i> (2012) ⁵
Nghiên cứu nhãn mở không so sánh trên bệnh nhân vị thành niên (VISADO)	52 tuần	111	BMD: cột sống lưng L2-L4 Giảm đau: VAS	Merz <i>et al.</i> (2015) ⁶
Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, so sánh với placebo trên bệnh nhân Trung Quốc (ViBriC)	Pha mù: 24 tuần Pha mở: 28 tuần	250 220	Giảm đau: VAS	L.Dong <i>et al.</i> (2016) ⁷



Hiệu quả giảm đau vùng chậu do LNMTC (EAPP)

Dienogest 2mg/d giúp cải thiện các triệu chứng— *qua nghiên cứu dò liều*

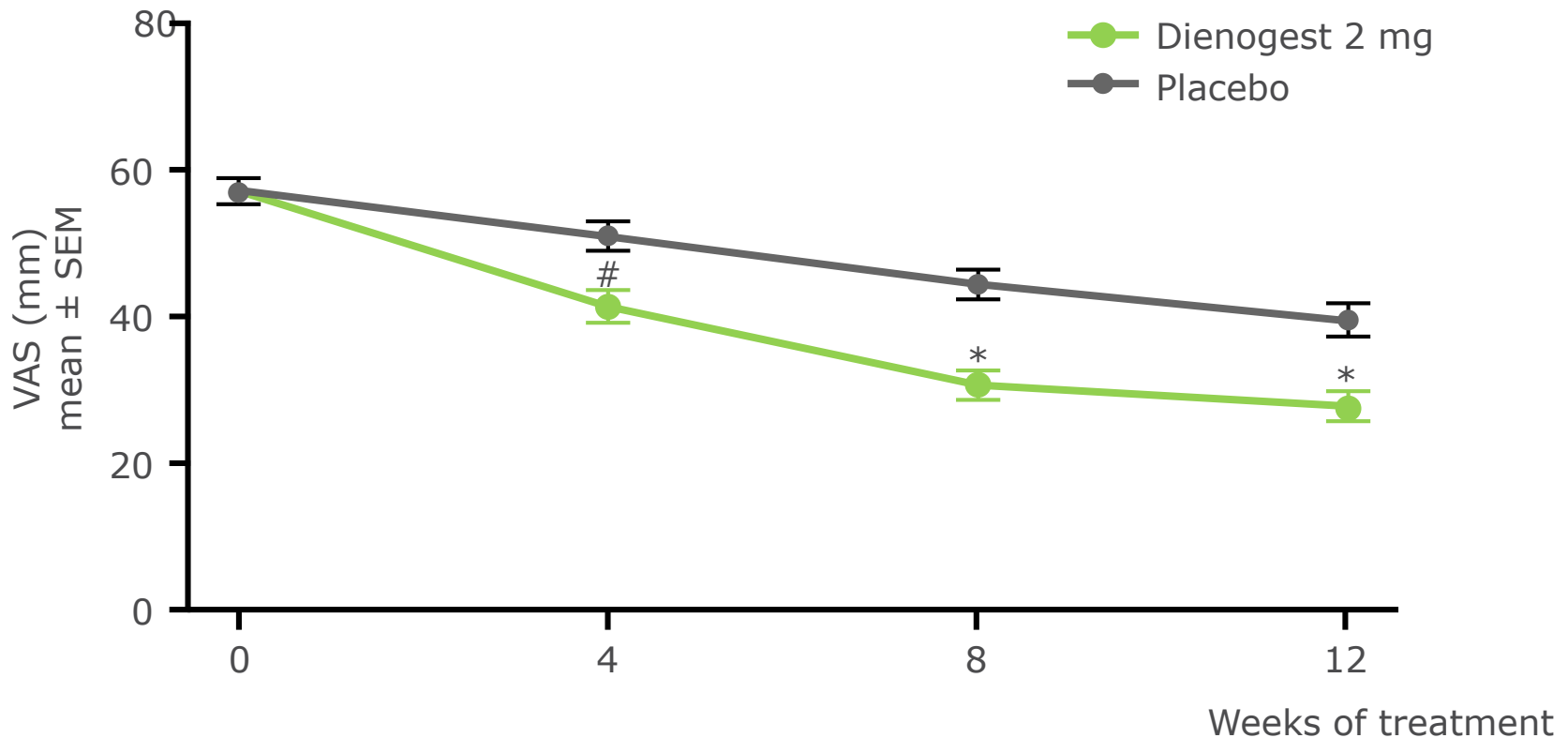


*Statistically significant changes

Data based on the full analysis set, excluding patients for whom data were unavailable

(Dienogest 2mg: n=29); Figure adapted from Köhler G et al. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 21–25.

Dienogest 2mg/d giảm đau vượt trội so với Placebo – Nghiên cứu Phase III so sánh với placebo

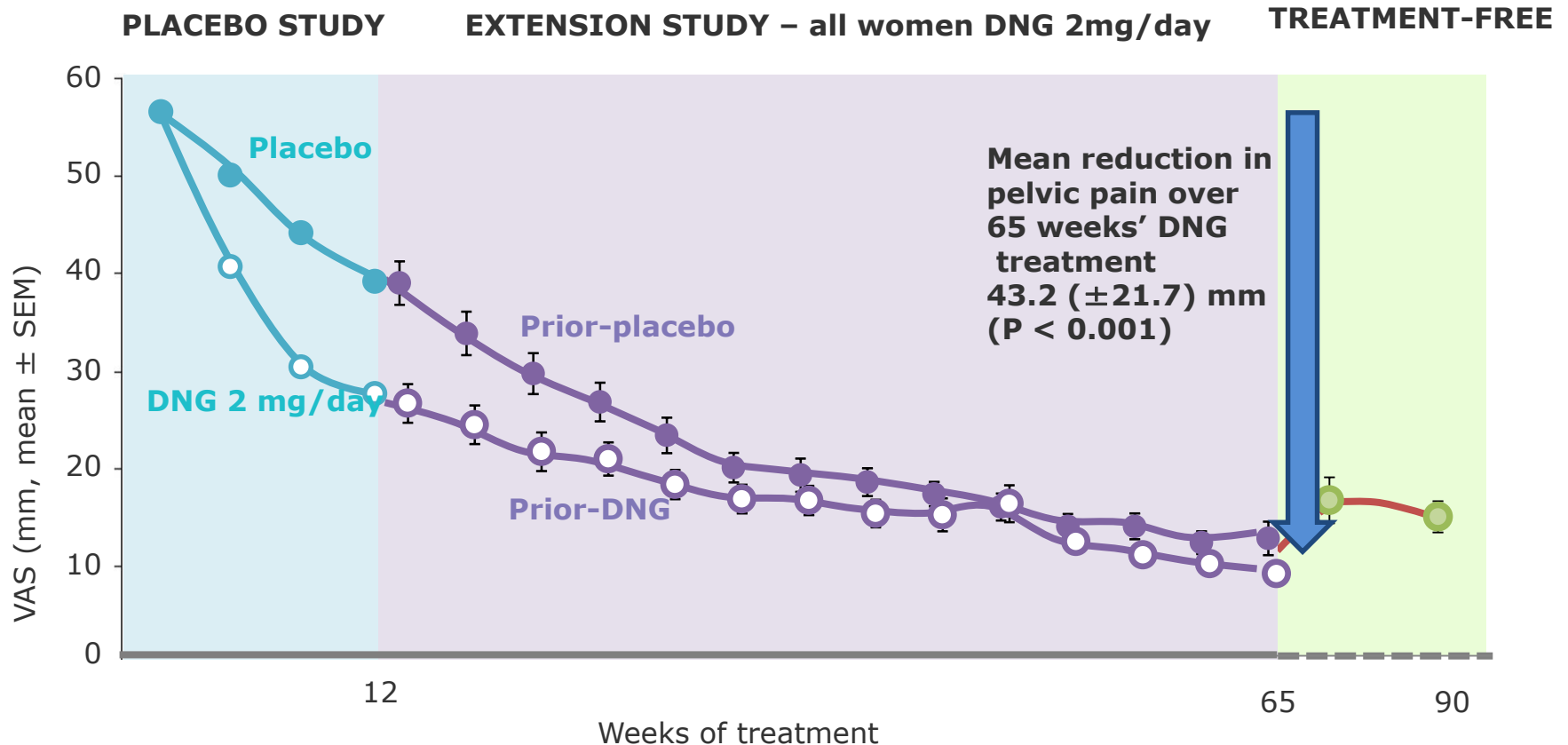


Superiority versus placebo: # $P < 0.0016$ after 4 weeks; * $P < 0.0001$ after 8 and 12 weeks
SEM, standard error of the mean; VAS, visual analogue scale

Strowitzki T, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;151:193–198

Điều trị liên tục 65 tuần bằng Dienogest 2mg/d giúp giảm đau vùng chậu (EAPP)

– Từ nghiên cứu mở rộng

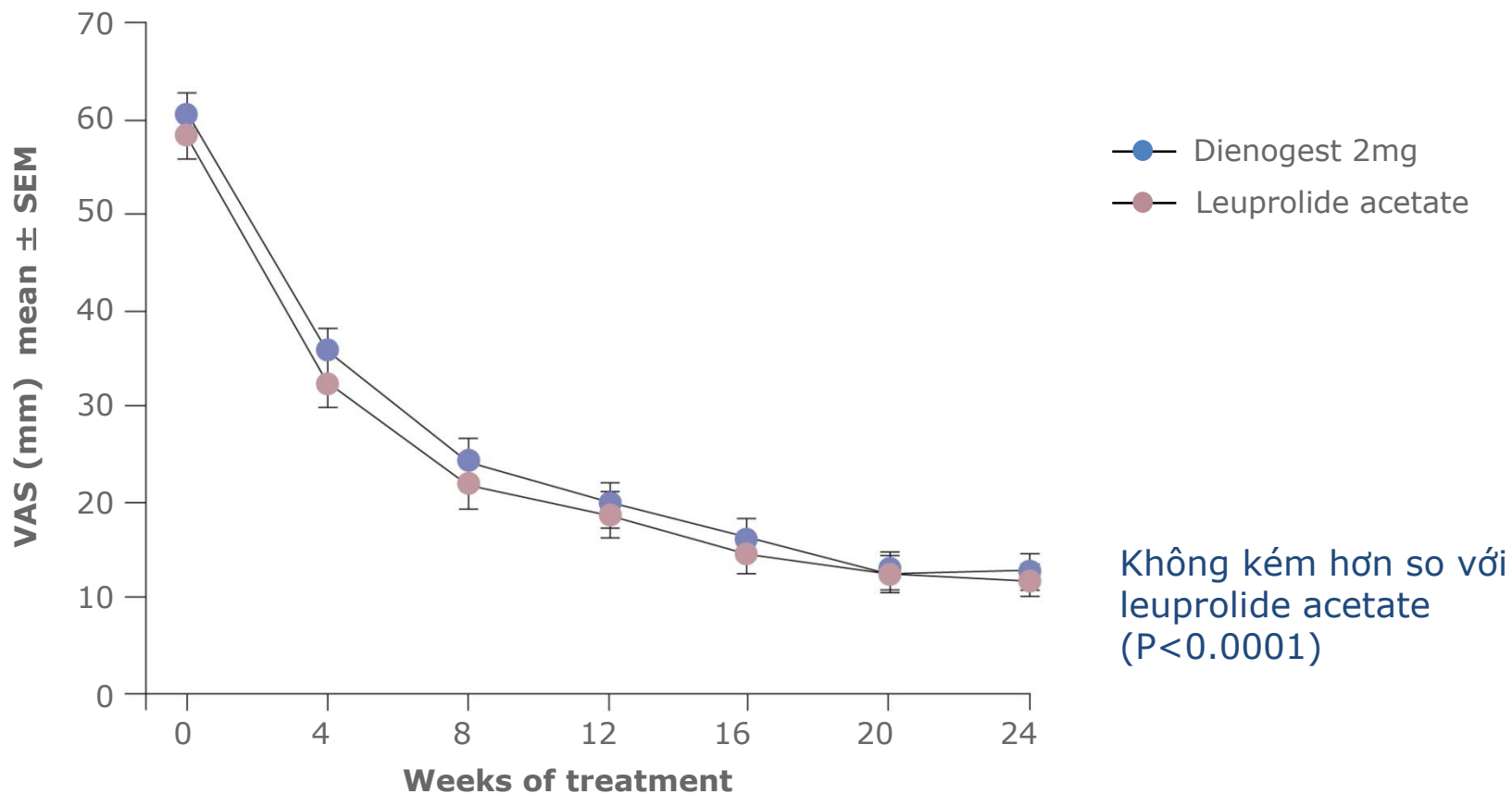


* 152 women (90.5%) completed the open-label extension

Petraglia F, et al. Arch Gynecol Obstet. 2012;285:167–173

Dienogest 2mg/d và Leuprolide acetate giúp giảm đau vùng chậu liên tục

– Phase III vs GnRHa study

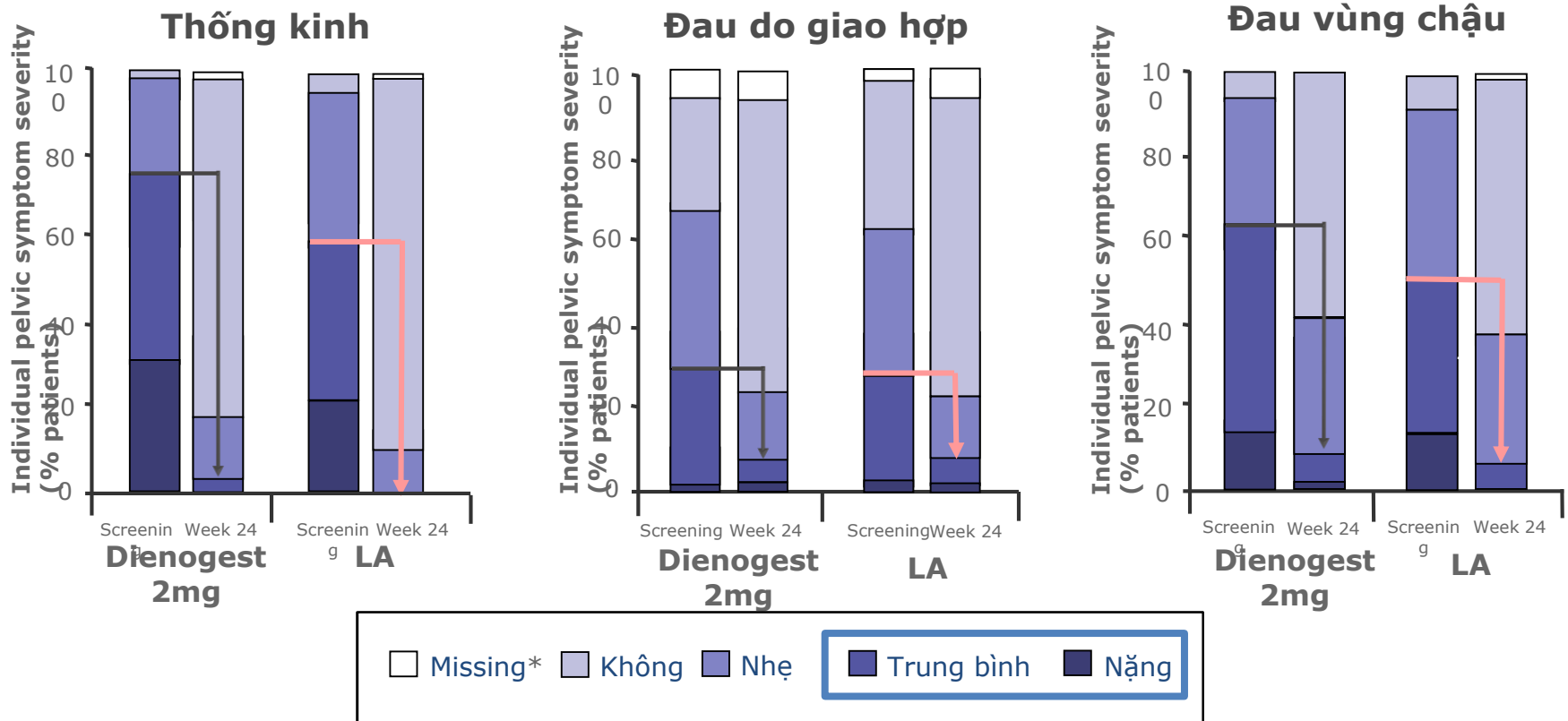


VAS, visual analogue scale.

Strowitzki T et al. Human Reprod 2010; 25: 633-641

Dienogest 2mg/d giúp cải thiện triệu chứng tương đương Leuprolide acetate

- Phase III vs GnRHa study

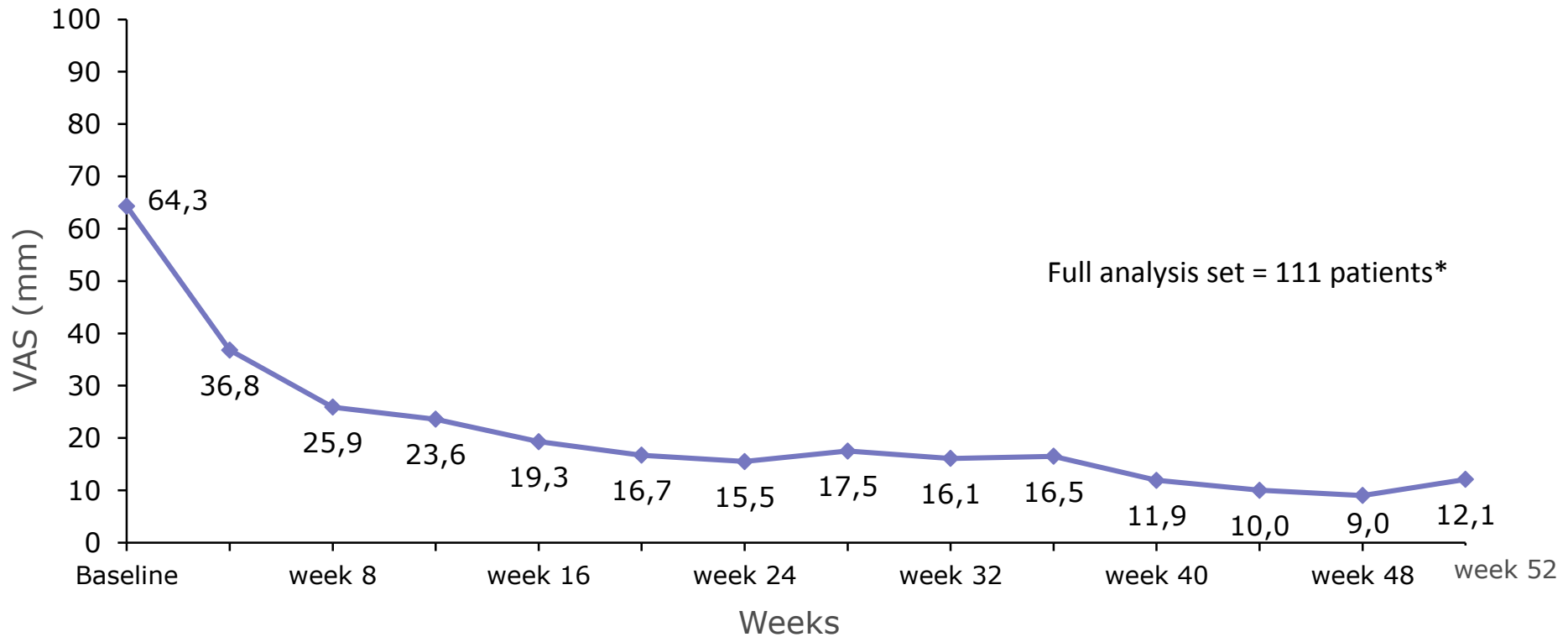


dienogest 2 mg n=124; LA n=128; *missing: not performed, unknown or inapplicable
 Description of severity by % of patients according to Biberoglu & Behrman scoring at screening and after week 24.

LA, leuprolide acetate.

Figures adapted from Strowitzki T *et al.* Int J Gynecol Obstet 2012; 117: 228–233.

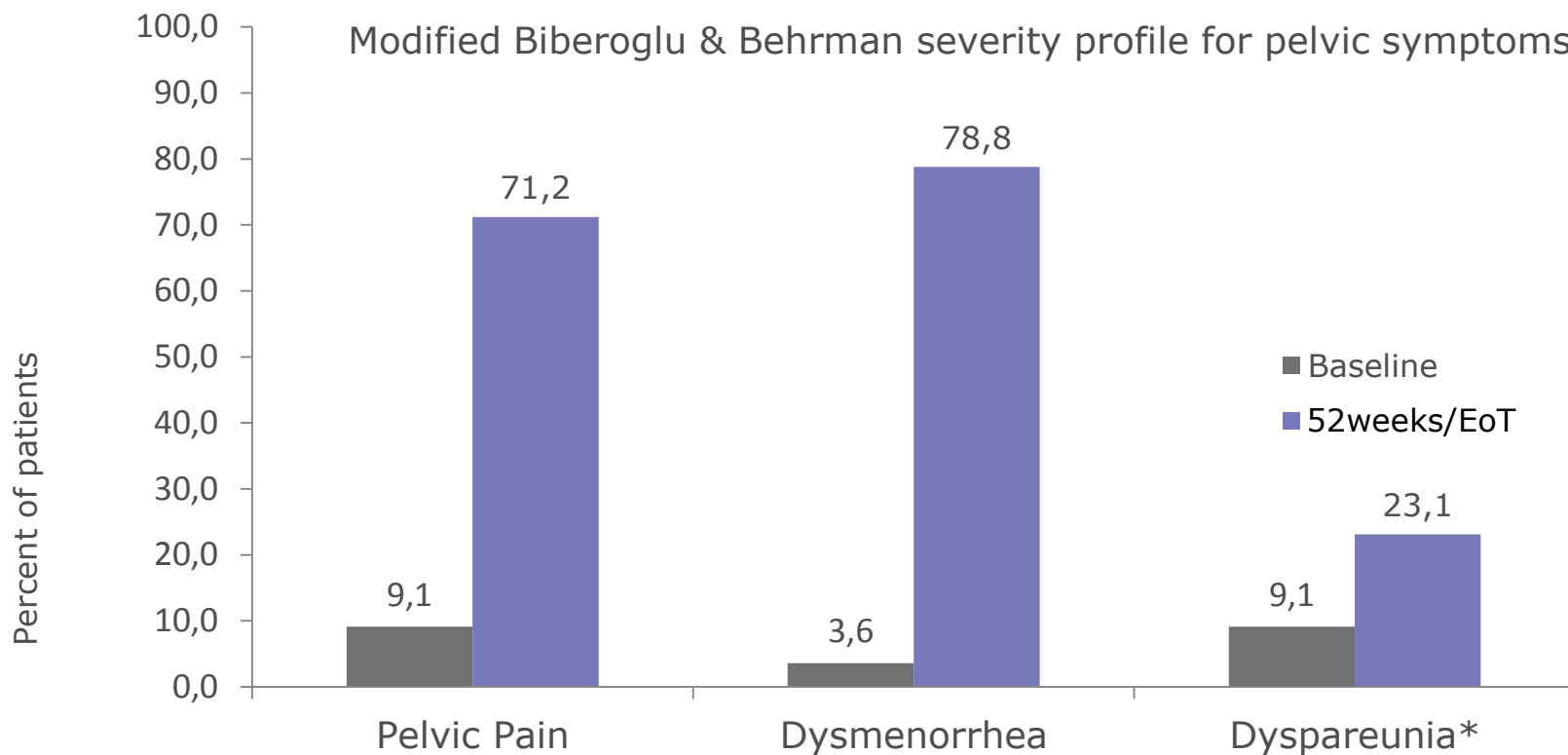
Dienogest 2mg/d giúp giảm đau vùng chậu do LNMTC trên bn vị thành niên - From VISADO study



*Standard Error of the mean is shown; VAS, Visual Analogue Scale

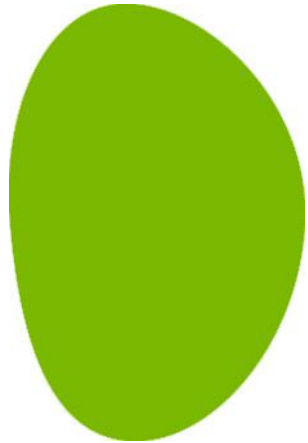
Figure adapted to data in Merz M et al. J Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2015; 7(suppl.1): S71.

Tỉ lệ bn không có triệu chứng tăng từ giai đoạn ban đầu đến cuối thời gian điều trị (52 tuần) trên trẻ vị thành niên - *From VISADO study*



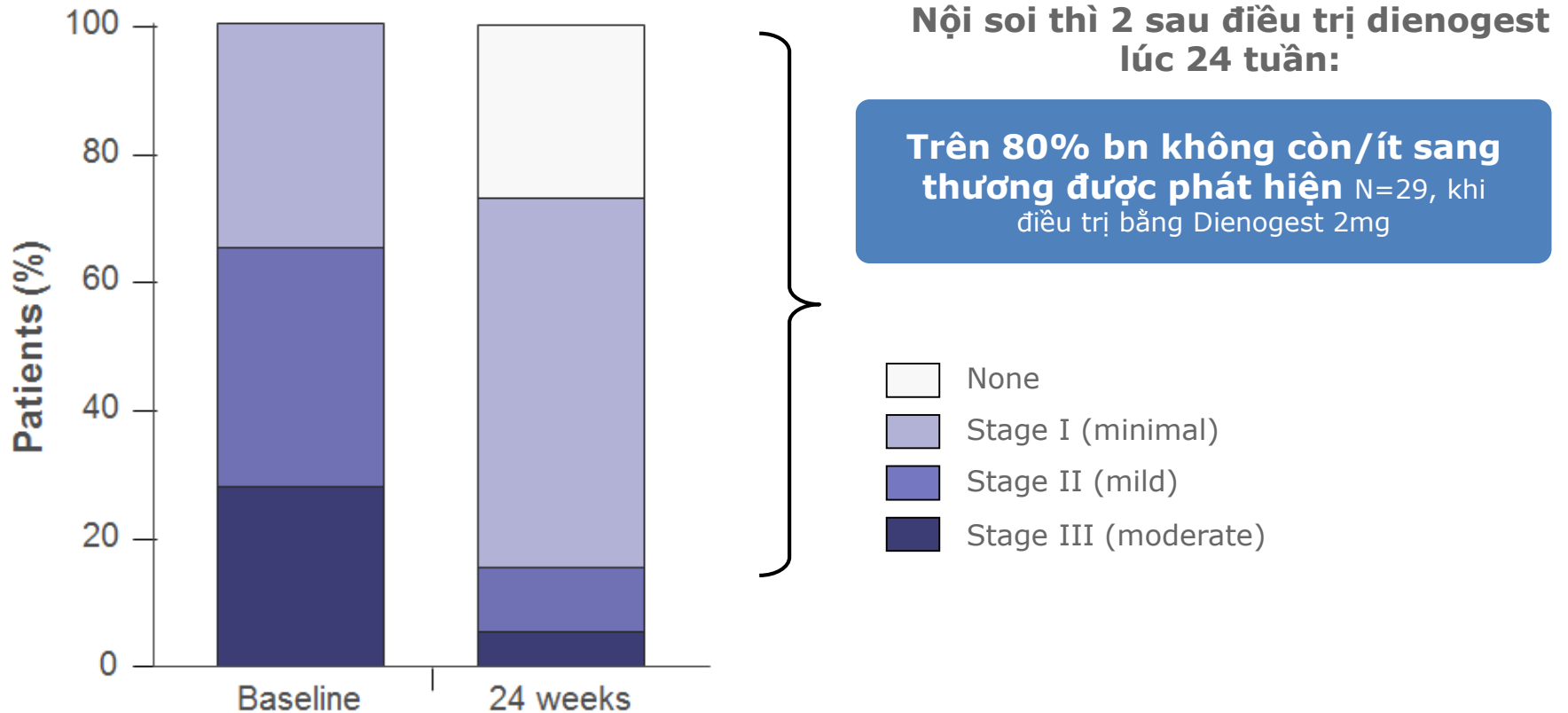
*Data missing in 69 (66.3%) patients at 52 weeks (EoT) – probably due to few patients having intercourse in this age group; EOT, End of treatment

Merz M et al. J Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2015; 7(suppl.1): S71.



Hiệu quả trên giảm sang thương LNMTC

Dienogest 2mg/d giảm đáng kể sang thương LNMTC– từ nghiên cứu dò liều

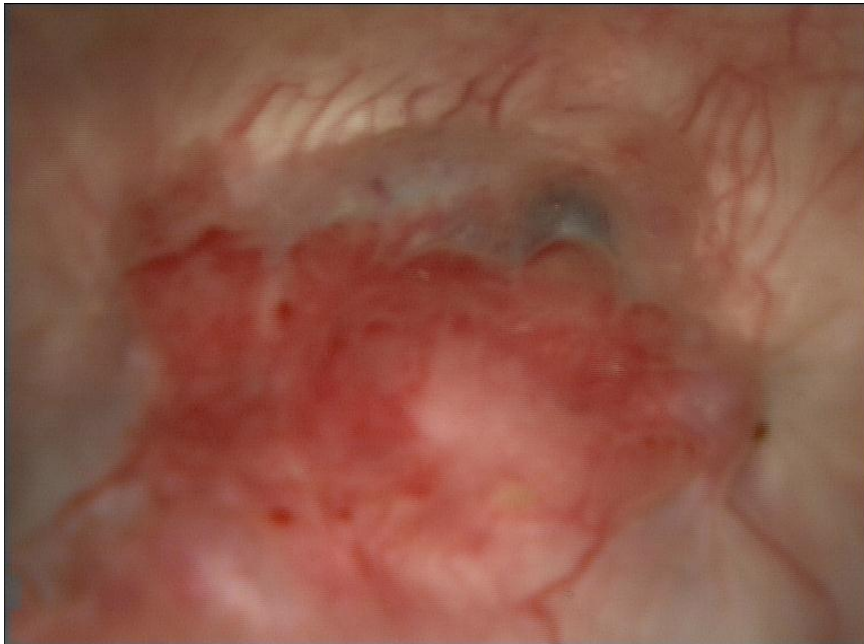


• Dienogest 2mg n=29 (Women from menarche to menopause with endometriosis stages I to III (rAFS) confirmed by laparoscopy and biopsy)
• Figure adapted from Köhler G et al. Int J Gynaecol Obstet 2010;108: 21-25.

LNMTC ở bàng quang: giảm sang thương sau 6 tháng điều trị bằng Dienogest 2mg/d

- Case report from Pf T. Roemer

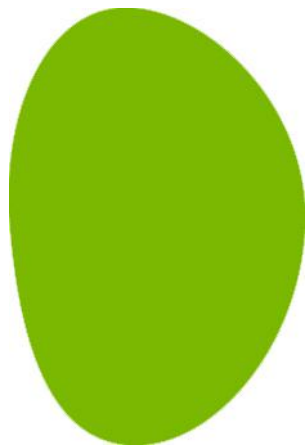
Endometriotic lesions before treatment



Lesion reduction after 6 months of treatment with DNG 2mg/d



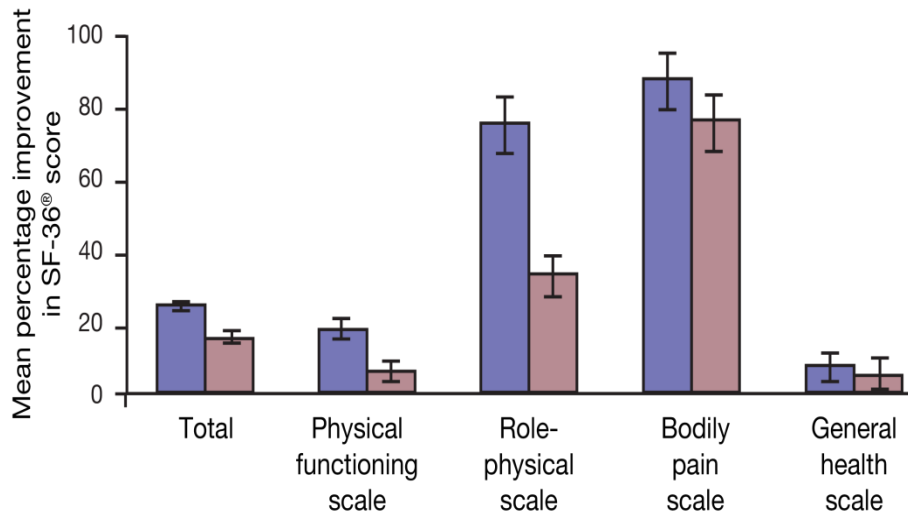
Clinical case report by Pf T.Roemer



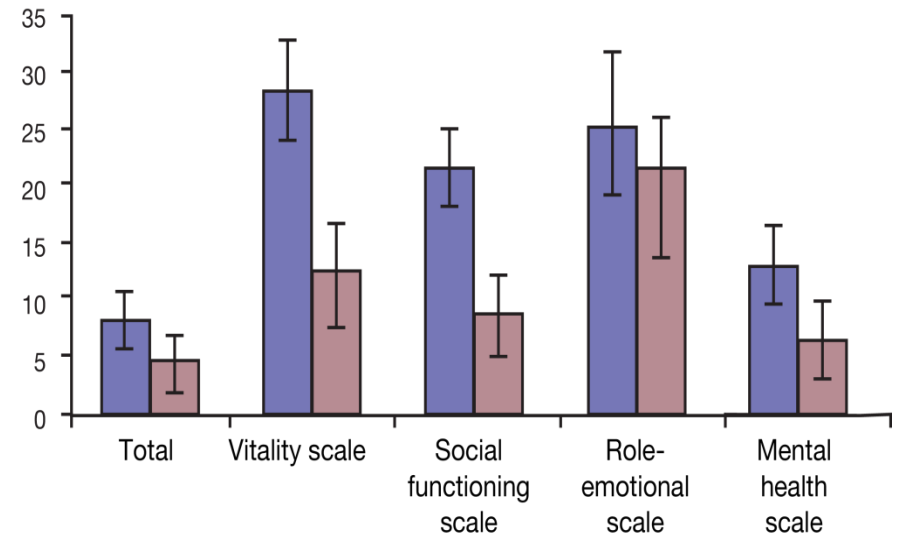
Cải thiện chất lượng cuộc sống

Dienogest 2mg/d cải thiện chất lượng sống – Phase III vs GnRHa study

Physical Health Summary



Mental Health Summary



■ DNG 2mg ■ Leuprolide acetate

QoL, quality of life; SF-36, health survey.

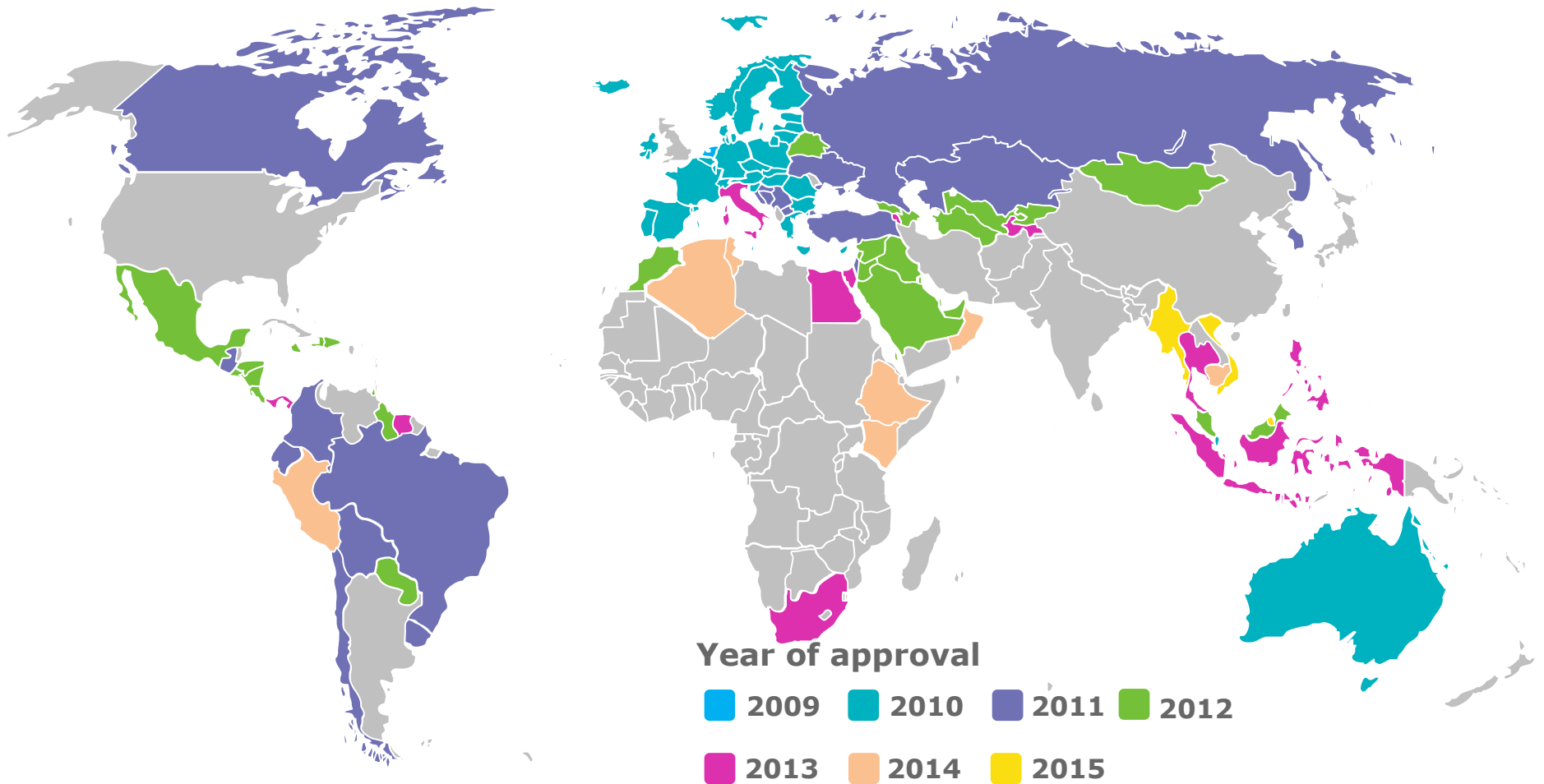
Strowitzki T et al. Int J Gynecol Obstet 2012; 117: 228–233.

Dienogest được phê duyệt trên 100 quốc gia

354,660 phụ nữ-năm kể từ khi đưa vào thị trường (2010) đến tháng 12/2015

Gần **9406bn** được tuyển vào các thử nghiệm LS can thiệp và không can thiệp điều trị bằng Dienogest (2mg)¹.

The **International Birth-Date** of Dienogest is **10th December, 2009** (Malta)



Dữ liệu an toàn của dienogest : dung nạp tốt và có tỉ lệ ngừng điều trị thấp

- Hầu hết các tác dụng ngoại ý (ADRs) được ghi nhận trong thời gian đến 15 tháng trong nghiên cứu của dienogest (phân tích gộp)¹⁻⁴

	Bệnh nhân (%)		Bệnh nhân (%)
Đau đầu	9.0	Trầm cảm	5.1
Căng ngực	5.4	Mụn trứng cá	5.1

- ADRs có tần xuất thấp, mức độ nhẹ đến trung bình¹⁻⁴ và thường giảm trong 3 tháng đầu điều trị₁
- Mặc dù tăng cân và mụn trứng cá được ghi nhận trong một vài nghiên cứu, Visanne® thường không đi kèm những ảnh hưởng gây bởi androgen trên LS và không có ảnh hưởng trên chuyển hóa lipid¹⁻⁵

1. Köhler G et al. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 21–25.
2. Strowitzki T et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 193–198.
3. Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010; 25: 633–641.
4. Petraglia F et al. Arch Gynecol Obstet 2012; 285(1): 167–173.
5. Strowitzki T et al. Int J Obstet Gynecol 2012; 117: 228–233.
6. . Dong,L Poster at SEUD,12-14th May 2016, Barcelona.
7. Merz M et al. J Endometriosis and Pelvic Pain Disorders, Vol.7, suppl.1 May 2015:571

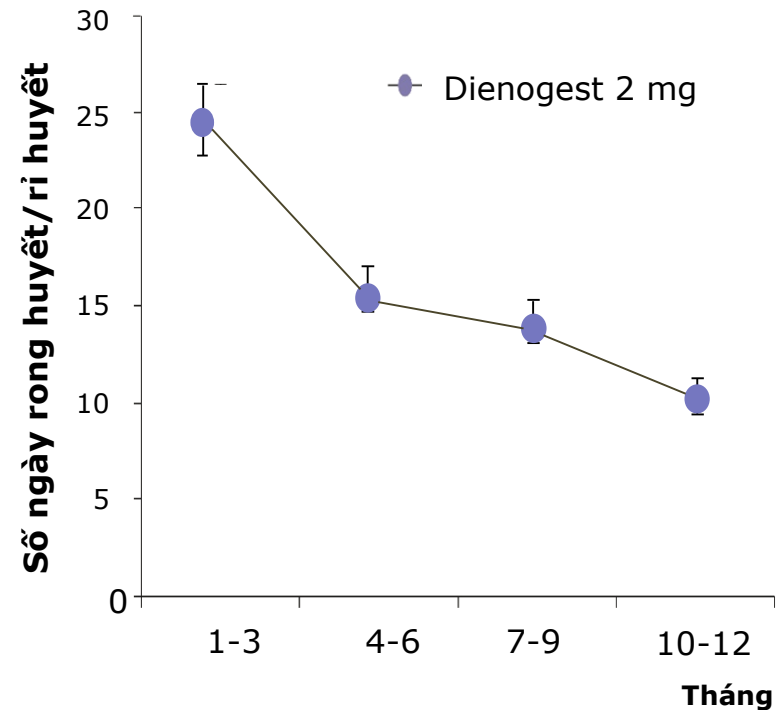
Tần xuất tác dụng ngoại ý của Dienogest 2mg/d tương tự Placebo. – Phase III placebo-controlled study

Adverse event	Dienogest 2 mg (n=102)		Placebo (n=96)	
	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)
Headache	18	10.8	6	5.2
Cystitis	3	2.9	0	0
Nausea	3	2.9	1	1.0
Nasopharyngitis	2	2.0	6	5.2
Bronchitis	2	2.0	3	3.1
Influenza	2	2.0	3	3.1
Depression	2	2.0	2	2.1
Breast discomfort	2	2.0	1	1.0
Asthenia	2	2.0	0	0
Vomiting	0	0	3	3.1
Gastritis	0	0	2	2.1
Proteinuria	0	0	2	2.1
Vaginal candidiasis	0	0	2	2.1

Strowitzki T et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010.

Kiểu ra kinh được cải thiện khi điều trị liên tục dienogest 2mg/d qua phân tích gộp

Rong huyết và rỉ huyết	Thời gian điều trị* 1-3 tháng (n=290)	Thời gian điều trị* 9-12 tháng (n=149)
Vô kinh	2%	28%
Không thường xuyên	27%	24%
Bất thường	35%	22%
Thường xuyên	13%	3%
Kéo dài	38%	4%
Bình thường (không có loại nào kể trên)	20%	23%



Tỉ lệ dừng thuốc do ra kinh bất thường < 1 %

Distributions of women with each menstrual bleeding pattern during dienogest 2 mg treatment*

*Numbers add up to more than 100% because each patient could fall into more than one category.

Tư vấn về kiểu ra kinh khi điều trị bằng dienogest

- Ra máu bất thường:
 - Nhiều hơn ở 3 tháng đầu
 - Giảm tần xuất và mức độ trong suốt thời gian điều trị kéo dài bằng dienogest
 - Tại thời điểm 6 tháng: ~30% vô kinh
- Hầu hết bệnh nhân chấp nhận ra máu, với việc cải thiện thang điểm đau
- Trong các thử nghiệm, có ít hơn 1% ngừng điều trị do xuất huyết bất thường

Nồng độ estradiol – “cửa sổ điều trị” trong LNMTC

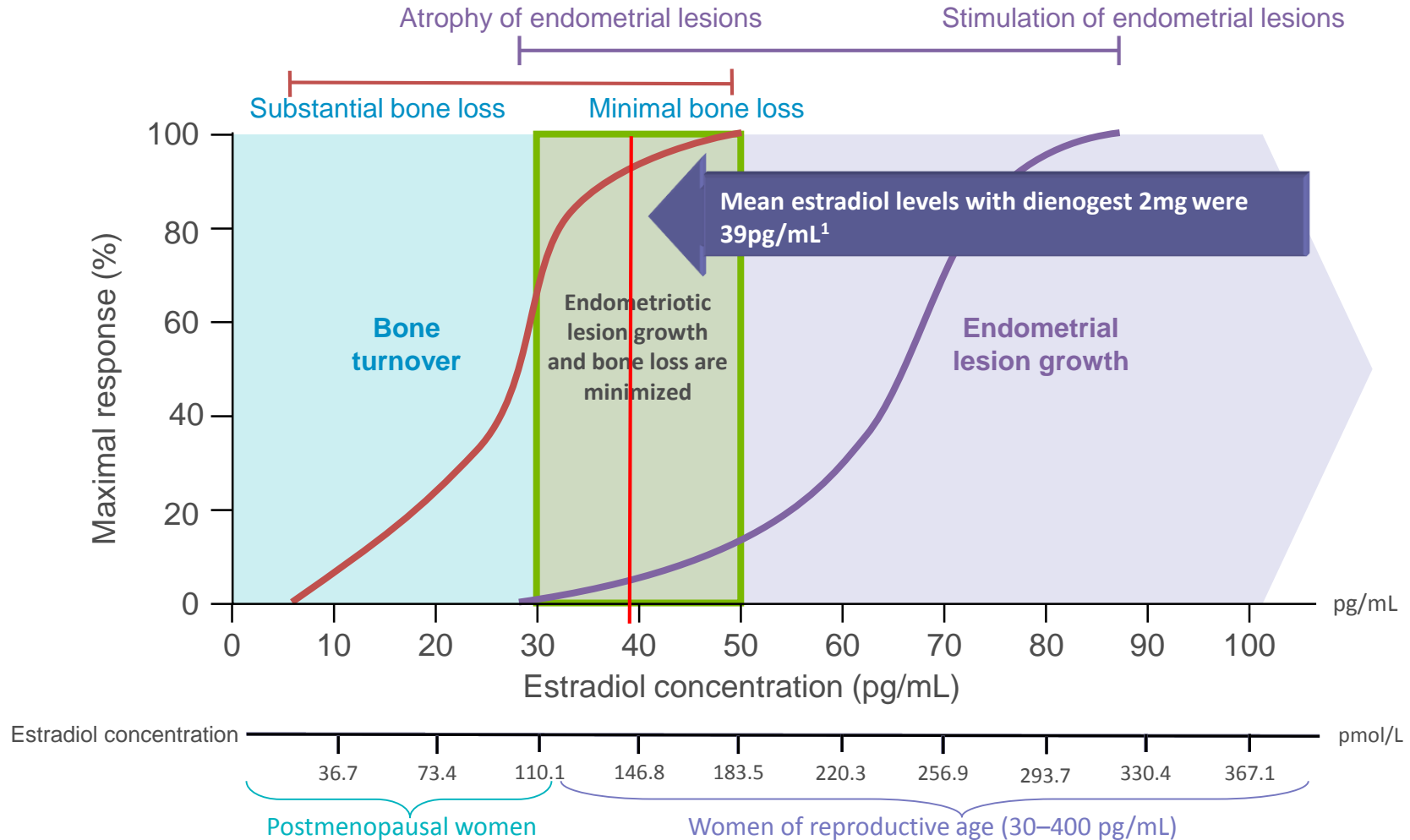
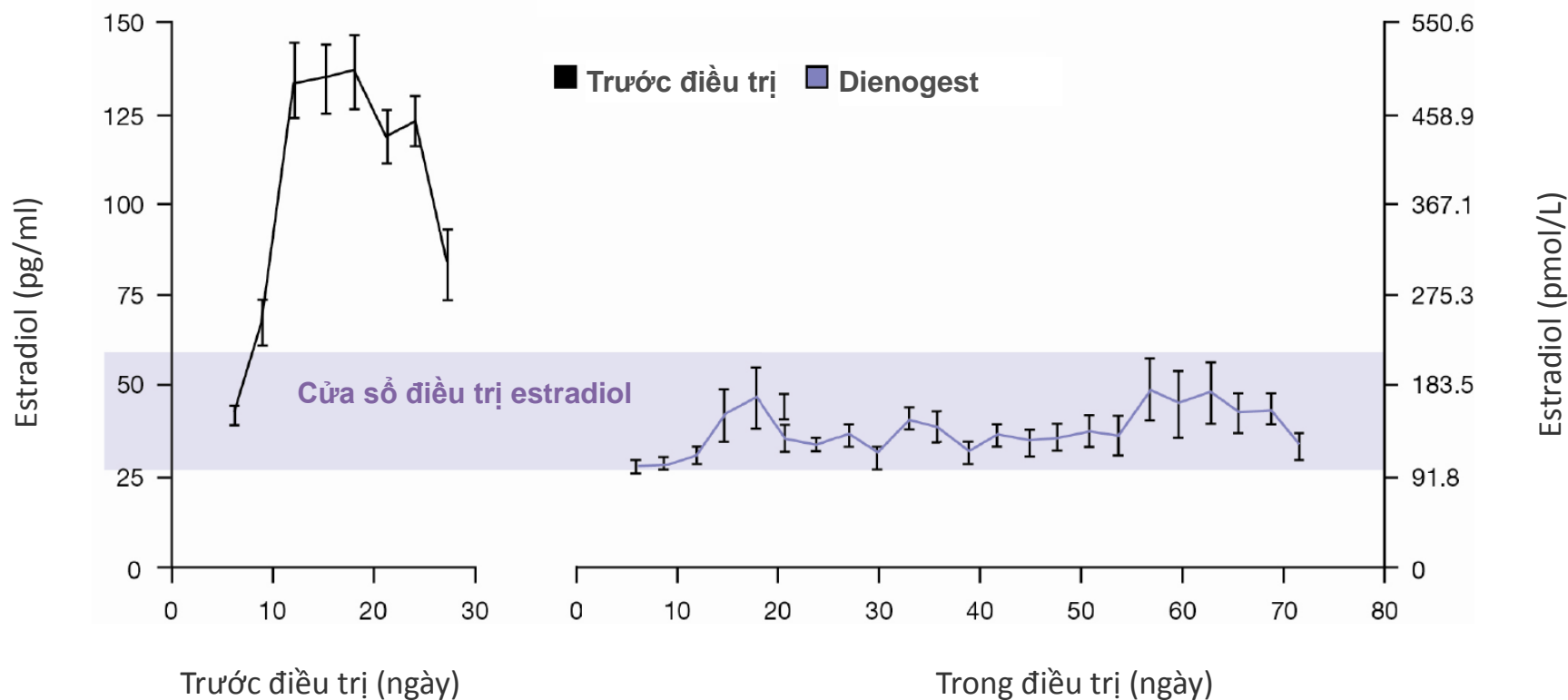


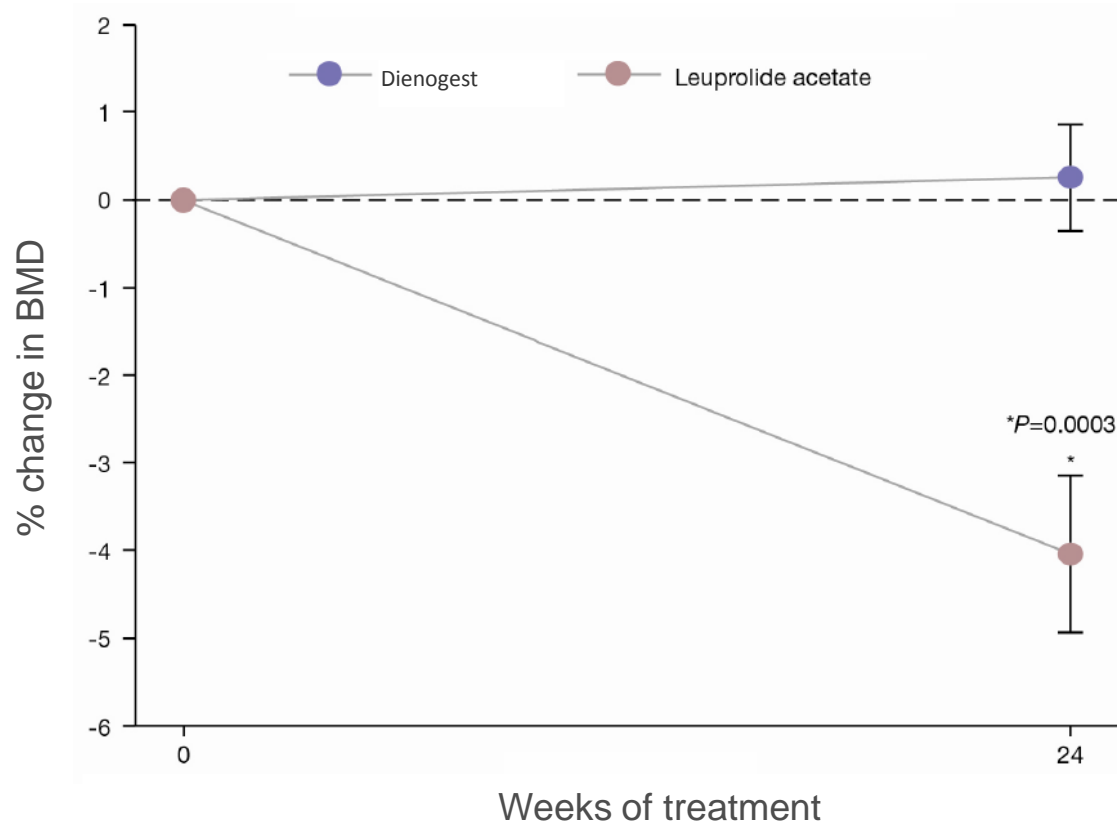
Figure adapted from Barbieri RL. J Reprod Med 1998; 43(3 Suppl): 287–292.

1. Klipping C et al. J Clin Pharmacol 2012; 52: 1704–1713.

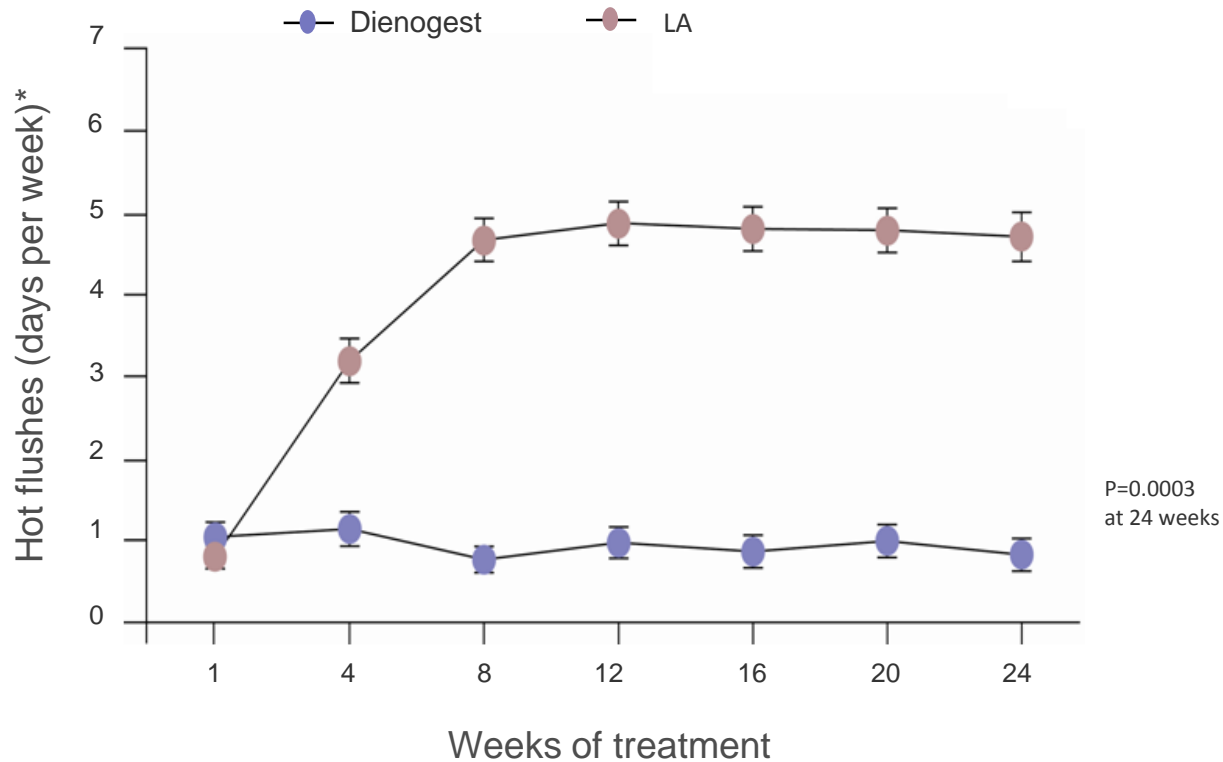
Dienogest giúp duy trì nồng độ estradiol trong “cửa sổ điều trị” suốt thời gian điều trị



Không giảm mật độ xương trong suốt 24 tuần điều trị bằng dienogest



Tác dụng phụ do giảm estrogen: **không tăng tỉ lệ bốc hỏa** khi điều trị bằng dienogest

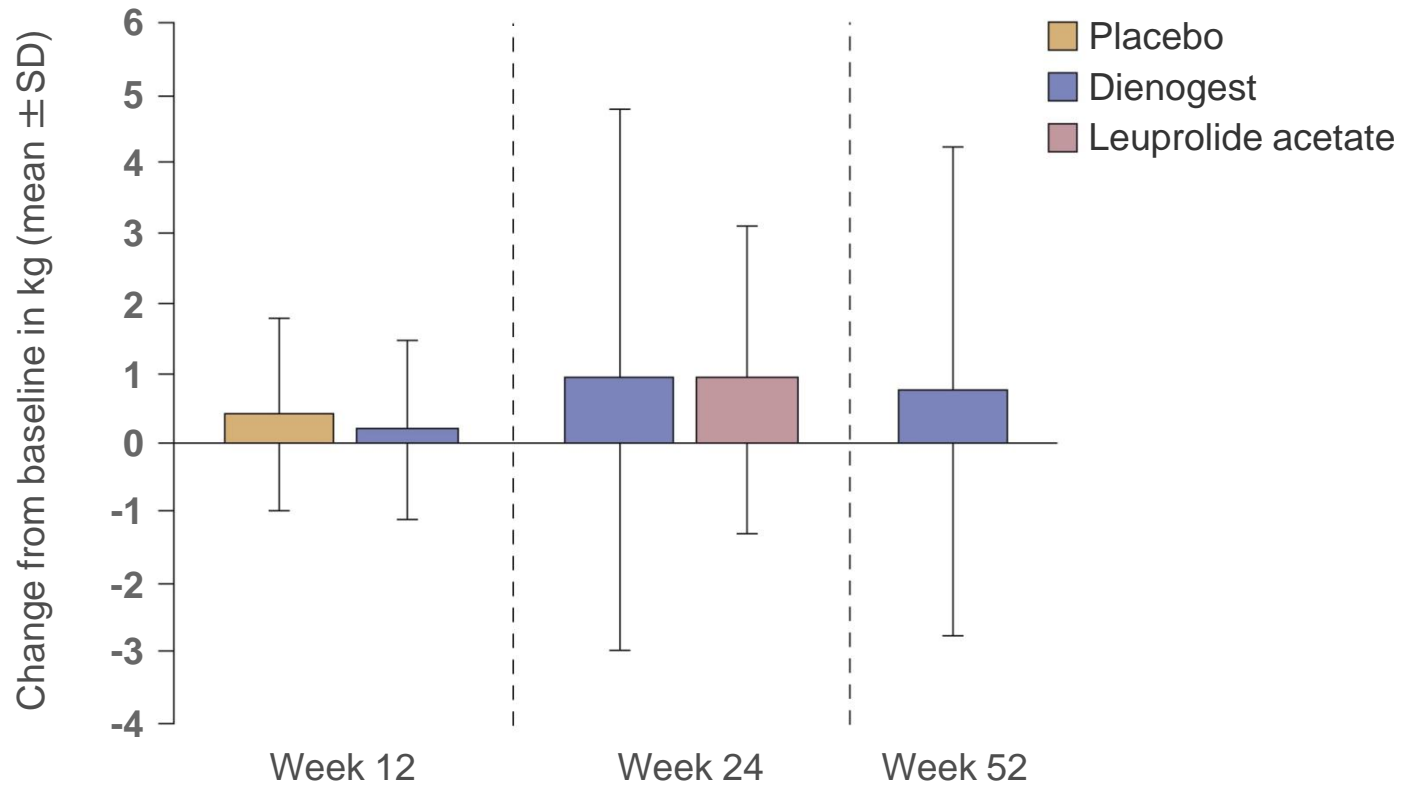


*mean \pm SEM

Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010; 25: 633–641.

Tác dụng phụ do androgen: Visanne[®] không gây thay đổi cân nặng

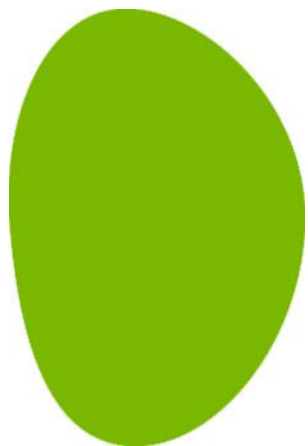
Phân tích gộp



Strowitzki T et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 193–198.

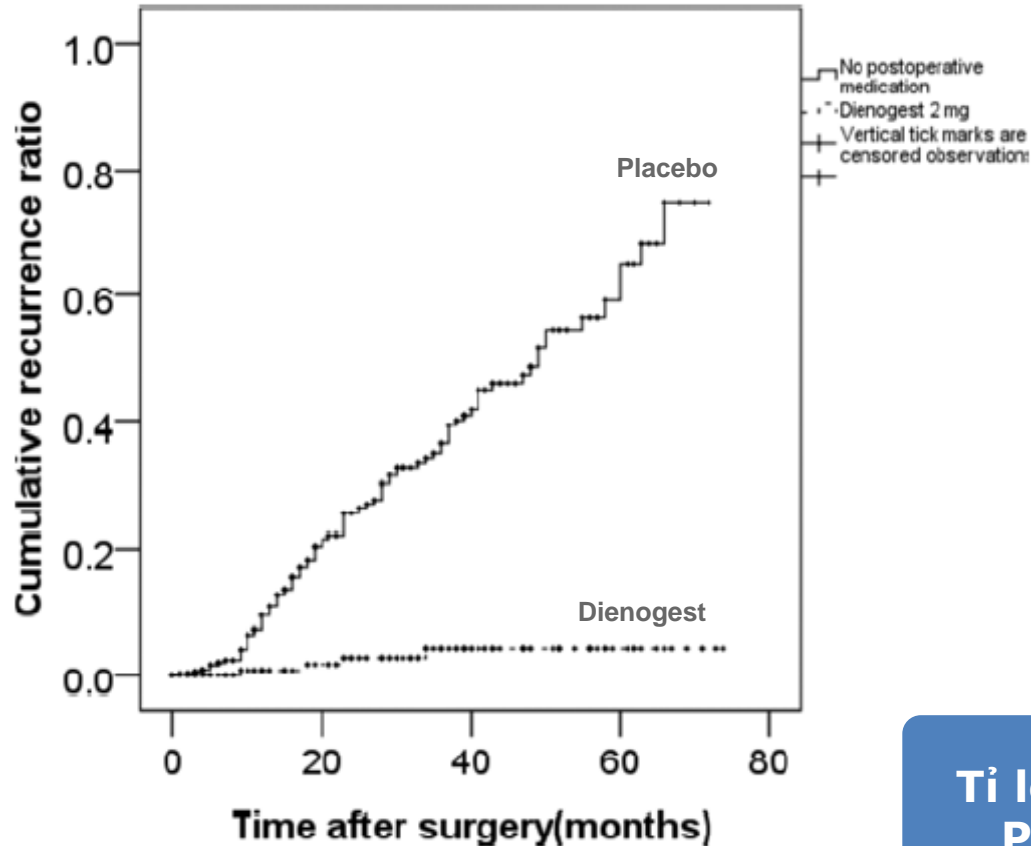
Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010; 25: 633–641.

Petraglia F et al. Arch Gynecol Obstet 2012; 285(1): 167–173.



Dữ liệu điều trị kéo dài

Điều trị dài hạn Dienogest 2mg/d hơn 5 năm hiệu quả trong phòng ngừa tái phát sau phẫu thuật LNMTC buồng trứng¹



JEPPD

ISSN 2035-9969

Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2015; 7(2): 63-67
DOI: 10.5301/je.5000219

ORIGINAL ARTICLE

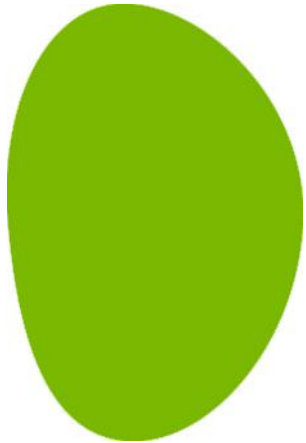
Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma

Yoshiaki Ota¹, Masaaki Andou¹, Shiori Yanai¹, Saori Nakajima¹, Mika Fukuda¹, Mizuki Takano¹, Shozo Kurotsuchi¹, Keiko Ebisawa¹, Tomonori Hada¹, Ikuko Ota²

- **568** phụ nữ (32.8±5.7 năm)
 - **151** Dienogest
 - **417** placebo
- **5 năm** suốt thời gian quan sát
- **60 tháng** sử dụng Dienogest

**Tỉ lệ tái phát u LNM buồng trứng
Placebo 69%, Dienogest 4%**

- 1. Ota Y et al. J Endometr Pelvic Pain Disord 2015; 7(2): 63–67.



Kết luận



Dienogest 2mg/d là lựa chọn điều trị lâu dài hiệu quả cho bn LNMTC

- Giảm đau vùng chậu do LNMTC
 - Vượt trội placebo
 - Tương đương GnRH agonist
- Giảm thang điểm đau kéo dài lên đến 15 tháng điều trị
- Hiệu quả được duy trì trong suốt thời gian theo dõi sau điều trị
- Giảm sang thương LNMTC

Köhler G, et al. Int J Gynaecol Obstet 2010;108:21–25;
Strowitzki T, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;151:193–198
Strowitzki T, et al. Hum Reprod 2010;25:633–641;
Petraglia F, et al. Arch Gynecol Obstet 2011.

Dienogest 2mg/d dung nạp tốt với tỉ lệ ngừng thuốc thấp.

- Không gây tác dụng phụ do giảm estrogen trên LS như giảm mật độ xương và triệu chứng mãn kinh
- Ra kinh bất thường – được biết như một đặc tính của progestin- thường gặp ở bn điều trị bằng **dienogest 2 mg/d**, nhưng giảm tần xuất và mức độ nặng theo thời gian và nhìn chung chấp nhận được

Köhler G, et al. Int J Gynaecol Obstet 2010;108:21–25;
Strowitzki T, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;151:193–198
Strowitzki T, et al. Hum Reprod 2010;25:633–641;
Petraglia F, et al. Arch Gynecol Obstet 2011.