

Editorial

Manajemen Jangka Panjang Endometriosis: Dapatkah Progestin Menjadi Andalan?

Hartanto Bayuaji

Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Latar belakang: Pada tahun 2014 *The Practice Committee of The American Society of Reproductive Medicine* menyebutkan bahwa endometriosis merupakan penyakit kronis yang memerlukan penanganan jangka panjang dengan titik berat pada terapi medikamentosa. Progestin merupakan modalitas terapi yang berpotensi digunakan dalam jangka panjang. Dienogest merupakan progestin turunan 19-nortestosteron dengan pengaruh pada endometrium dan antiinflamasi yang kuat merupakan pilihan untuk terapi jangka panjang endometriosis.

Metode: Telaah pustaka.

Hasil: Dalam manajemen endometriosis, progestin digunakan dalam terapi jangka panjang serta untuk mencegah rekurensi. Penggunaan dienogest jangka panjang menurunkan skor *visual analogue scale* secara bermakna dari beberapa penelitian. Analisis efektivitas-biaya menunjukkan profil penghematan biaya yang lebih baik pada dienogest dibandingkan goserelin. Rekurensi endometriosis pascaoperasi menurun secara bermakna pada wanita yang mendapat terapi dienogest. Dalam suatu *network meta-analysis* diketahui bahwa kombinasi agonis GnRH + dienogest diharapkan menjadi pilihan terbaik pencegahan rekurensi. Dari dua penelitian dengan subjek wanita Asia, efek samping dienogest terjadi pada sekitar 13,27%–31,5% subjek dan umumnya bersifat ringan. Perubahan pola perdarahan uterus merupakan hal yang sering disampaikan subjek. Kepadatan mineral tulang mengalami penurunan pada pemberian dienogest namun mengingat pentingnya pencegahan rekurensi dan menghindari operasi ulang, keputusan penggunaan dienogest sebaiknya tidak hanya didasarkan pada hal ini saja.

Simpulan: Data menunjukkan bahwa dalam konsep terapi jangka panjang, progestin merupakan modalitas yang amat penting. Dienogest merupakan salah satu pilihan untuk manajemen jangka panjang endometriosis. Pengawasan penggunaan progestin harus selalu diperhatikan untuk mengupayakan diperolehnya hasil yang optimal.

Kata kunci: Dienogest, Endometriosis, Kepadatan Mineral Tulang, Manajemen Jangka Panjang, Pola Perdarahan, Progestin.

The Long Term Management Of Endometriosis: are Progestins the Reliable Choice?

Abstract

Background: In 2014, *The Practice Committee of The American Society of Reproductive Medicine* stated that endometriosis should be viewed as a chronic disease that requires a lifelong management, with focus on progestins. Dienogest, a 19-nortestosterone derivative, is a progestin compound with strong endometrium effects and antiinflammatory property that may become an option in long term management of endometriosis.

Method: Literature review

Results: Progestins might be applied in both long term management and prevention of recurrence of endometriosis. The significant reduction of visual analogue scale score were found in several study. The cost-effectiveness analysis reveals better cost-saving profile of dienogest when compared with goserelin. Women who received postoperative dienogest treatment have reduced incidence of recurrence. In one network meta-analysis study, the GnRH agonist + dienogest combination revealed the best option for preventing recurrence. The adverse effects of dienogest from 2 Asian studies range from 13.27%–31.5%, mostly mild cases. Changes in uterine bleeding pattern were the most common reported side effects. The bone mineral density decreased after dienogest treatment, however, considering the benefit of dienogest for preventing recurrence and repeated operation, the use of dienogest should not be solely based on bone mineral density changes.

Conclusion: progestin is the important mainstay of long term therapy in endometriosis. Dienogest is an option in long term management of endometriosis. However, monitoring of their usage should be an important aspects to ensure optimal outcomes are achieved.

Key words: Bleeding Pattern, Bone Mineral Density, Dienogest, Endometriosis, Long Term Management, Progestins.

Pendahuluan

Pada tahun 2014, *The Practice Committee of The American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) mengeluarkan pernyataan bahwa “*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*”.¹ Dari pernyataan ini tampak bahwa penanganan endometriosis dititikberatkan pada manajemen jangka panjang, dengan terapi medikamentosa sebagai tumpuan utama, terutama pada masalah nyeri kronis. Saat ini modalitas terapi untuk mengatasi nyeri akibat endometriosis telah banyak diketahui.²⁻⁵ Di sisi lain, potensi penggunaan jangka panjang disertai kemungkinan efek samping yang rendah merupakan hal penting dalam pemilihan terapi yang ideal.³ Dalam tulisan ini akan dibahas mengenai konsep manajemen jangka panjang endometriosis, serta peran progestin, khususnya dienogest, sebagai salah satu pilihan terapi.

Manajemen Jangka Panjang Endometriosis

Dengan mengacu pada batasan dari ASRM yang telah disebutkan, dapat dipahami bahwa manajemen jangka panjang endometriosis merupakan hal yang harus selalu dipikirkan oleh para klinisi maupun pasien. Terdapat perubahan paradigma dalam konsep terapi jangka panjang ini dari penggunaan obat yang amat poten namun dengan durasi yang terbatas, ke obat yang optimal namun dapat digunakan dalam jangka waktu yang lebih lama.⁶

Agonis GnRH merupakan obat yang dahulu dipertimbangkan untuk digunakan dalam terapi jangka panjang, namun pengaruh supresinya yang kuat terhadap produksi hormon steroid seks menyebabkan obat ini hanya dapat diberikan dalam waktu maksimal 6 bulan. Mengingat hal tersebut, progestin merupakan kelompok obat yang diharapkan dapat digunakan untuk mengendalikan endometriosis dalam waktu yang lebih lama. Terdapat berbagai macam progestin, baik berupa turunan progesteron, testosteron, maupun spironolakton. Dienogest merupakan turunan 19-nortestosteron dengan gugus sianometil menggantikan etinil pada posisi C-17. Kemiripan struktur dienogest dengan noretisteron menyebabkan tingginya pengaruh dienogest terhadap endometrium. Dienogest juga mempunyai efek antiandrogenik, walaupun tidak setinggi siproteron asetat yang dianggap sebagai baku penilaian efek antiandrogenik dari progestin.^{4,7}

Setelah pemberian oral, bioavailabilitas dienogest mencapai sekira 90%, pada mana 10% dienogest yang terabsorpsi akan beredar bebas dan menimbulkan efek biologis. Metabolisme dienogest terjadi pada hepar melalui aktivitas enzim sitokrom P450 isoform 3A4. Tidak ada efek akumulasi dienogest pada tubuh. Sementara itu, kadar estradiol endogen pasca-pemberian dienogest berkisar antara 30-60 pg/mL akibat inhibisi gonadotropin yang rendah.^{4,7} Rangkuman efek farmakologik dienogest dapat dilihat pada tabel 1.

Dari ulasan sistematis terhadap profil respon inflamasi pada jaringan endometriosis pascaterapi dengan dienogest diketahui bahwa terjadi modulasi sintesis dan metabolisme prostaglandin, sitokin dan kemokin pro-inflamasi, faktor pertumbuhan, dan enzim kinase yang seluruhnya mengarah pada sifat antiinflamasi.⁸ Terdapat bukti-bukti bahwa terjadi inhibisi inflamasi yang diperantarai progesteron pada sel-sel epitel yang mengekspresikan reseptor progesteron. Demikian pula pada sel-sel stromal terjadi inhibisi inflamasi walaupun mekanismenya tidak sejelas pada sel-sel epitel.⁸

Tabel 1 Rangkuman Karakteristik Dienogest Berdasarkan Struktur Kimianya. Dikutip dari Ruan dkk.⁷

| Kemiripan dengan Turunan 19-Nortestosteron | Kemiripan dengan Turunan Progesteron | Sifat Spesifik Dienogest |
|--|---|---|
| Waktu paruh plasma rendah (~10 jam), tidak ada akumulasi | Efek sistemik, kardiovaskuler, dan metabolik yang netral | Tolerabilitas hepatic, tidak ada interaksi dengan protein transpor hepatic seperti <i>sex-hormone binding globulin</i> (SHBG) |
| Efek progestasional yang kuat pada endometrium | Efek inhibisi gonadotropin yang relatif rendah sehingga kadar estradiol dipertahankan sekitar 30-60 pg/mL | Kadar obat bebas yang relatif lebih tinggi (10%) dalam plasma dibandingkan progestin lain |
| Bioavailabilitas oral tinggi (>90%) | Aktivitas antiandrogenik | Inhibisi langsung produksi hormon steroid seks ovarial |

Penggunaan Dienogest dalam Terapi Jangka Panjang Endometriosis

Seperti telah dikemukakan, pendapat dari ASRM menyebutkan bahwa endometriosis merupakan penyakit kronis yang membutuhkan terapi jangka panjang dengan titik berat pada terapi medikamentosa.¹ Bedaiwy dkk. menyebutkan terdapat dua modalitas terapi jangka panjang untuk nyeri akibat endometriosis yaitu dengan menggunakan agonis GnRH serta progestin.⁴ Agonis GnRH bekerja secara sentral dengan men-*downregulate* reseptor GnRH di hipotalamus sehingga terjadi penurunan produksi gonadotropin di hipofisis, yang akhirnya menurunkan produksi hormon steroid seks ovarium. Dalam penelitiannya, Strowitzki dkk menemukan bahwa pasca pemberian leuprorelid asetat 3,75 mg selama 24 minggu didapatkan penurunan skor *visual analogue scale* (VAS) nyeri sebesar 46 mm. Efek hipoestrogenik lebih sering ditemukan pada pemberian agonis GnRH.⁹ Penggunaan agonis GnRH terkait dengan penurunan kepadatan mineral tulang yang bermakna sehingga pemberian agonis GnRH hanya dapat dilakukan selama 6 bulan saja.^{4,9}

Akibat keterbatasan durasi penggunaan agonis GnRH, maka progestin diharapkan menjadi obat yang dapat diberikan dalam jangka waktu lebih lama. Dalam penelitian multisenter terhadap 168 wanita yang mendapat dienogest 2 mg per hari selama didapatkan penurunan skor *visual analogue scale* (VAS) nyeri sebesar 43,2 mm setelah pemberian dienogest selama 65 minggu.¹⁰ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan beberapa penelitian lain.^{11,12}

Selain efektivitas klinis, hal yang juga berpengaruh pada kelangsungan terapi jangka panjang adalah biaya pengobatan. Untuk mengetahui hal tersebut, Dai dkk.¹³ melakukan analisis efektivitas-biaya pada terapi menggunakan dienogest dibandingkan goserelin menggunakan model *decision-tree* dalam jangka pengobatan 2 tahun pascaoperasi. Dari model yang dikembangkan diketahui bahwa dienogest menghasilkan penghematan sebesar 7274 yuan (22.809 yuan untuk dienogest versus 30.164 yuan untuk goserelin), serta peningkatan sebesar 0,02 pada *quality-adjusted life-years gain*. Disimpulkan terapi dengan dienogest lebih hemat dibandingkan dengan goserelin.¹³

Dienogest untuk Mencegah Rekurensi Endometriosis

Masalah penting berikut dalam endometriosis adalah tingginya potensi rekurensi pasca-

tindakan operatif. Pembedahan merupakan salah satu pilihan untuk penanganan endometriosis mengingat pembedahan konservatif menghasilkan perbaikan terhadap nyeri maupun potensi fertilitas.⁶ Namun, mengingat karakteristik endometriosis, rekurensi ternyata amat mungkin terjadi. Dalam satu ulasan sistematik diketahui bahwa rekurensi endometriosis pasca operasi konservatif berkisar antara 21,5% pada 2 tahun pascaoperasi, dan meningkat menjadi 40-50% pada 5 tahun pascaoperasi.¹⁴ Hal ini tentu merupakan masalah penting yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien. Oleh karena itu, penting untuk memerhatikan pencegahan rekurensi pasca operasi konservatif endometriosis.

Rekurensi sendiri dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu pertumbuhan kembali (*regrowth*) dari lesi endometriosis, dan pertumbuhan baru (*de novo*) dari lesi endometriosis.⁶ Beberapa bukti pendukung pertumbuhan kembali dari lesi endometriosis antara lain tumbuhnya lesi susukan dalam pada area yang sama, serta timbulnya kembali endometrioma pada ovarium sisi yang sama setelah operasi kistektomi. Sementara pada rekurensi akibat pertumbuhan *de novo*, diduga bahwa aliran balik menstruasi berperan penting terhadap timbulnya lesi endometriosis baru.⁶

Dalam upaya pencegahan rekurensi, beberapa modalitas terapi yang telah digunakan antara lain agonis GnRH, dienogest, pil kontrasepsi kombinasi, *levonorgestrel intrauterine system* (LNG-IUS), maupun terapi ekspektatif.^{15, 16} Dalam satu meta-analisis dikemukakan terhadap 10 studi dengan total 1184 subjek yang mendapat terapi dienogest pasca-pengangkatan endometrioma dan 846 subjek dengan terapi ekspektatif sebagai kontrol, diketahui bahwa angka rekurensi endometrioma adalah 2 per 100 wanita dalam periode pengamatan selama 29 bulan (interval kepercayaan/IK 1,43-3,11). Angka ini jauh lebih rendah dibandingkan dengan rekurensi pada kelompok ekspektatif, yaitu 29 per 100 wanita dalam periode pengamatan 36 bulan (IK 25,66–31,74). Disimpulkan bahwa pada pasien yang mendapat terapi dienogest pascaoperasi mempunyai kemungkinan rekurensi yang lebih rendah pada pasien yang tidak mendapatkan terapi apapun.¹⁵

Dalam ulasan lain, potensi pencegahan rekurensi beberapa obat dianalisis menggunakan metode *network meta-analysis* dan dihitung angka *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA). Rentang angka SUCRA adalah 0-100%, dan makin tinggi angka SUCRA maka makin besar kemungkinan suatu terapi memberikan hasil yang terbaik. Dari studi tersebut didapatkan urutan potensi pencegahan rekurensi berdasarkan nilai SUCRA tertinggi hingga terendah adalah: agonis GnRH + dienogest (SUCRA 94), dienogest (SUCRA 69,7), agonis GnRH + pil kombinasi (SUCRA 63,4), agonis GnRH + LNG IUS (SUCRA 59,4), pil kombinasi (SUCRA 43,6), agonis GnRH (SUCRA 17,3), dan manajemen ekspektatif (SUCRA 2,7).¹⁶

Profil Keamanan Dienogest

Salah satu hal yang perlu dipertimbangkan dalam manajemen jangka panjang adalah profil keamanan suatu obat, termasuk dienogest. Dalam studi VIPOS, profil keamanan dari dienogest dianalisis pada penggunaan jangka panjang (>15 bulan). Dalam studi ini didapatkan 798 subjek yang menggunakan dienogest 2 mg selama lebih dari 15 bulan. Lebih lanjut, 29,7% subjek dalam studi tersebut menggunakan dienogest selama 16-24 bulan, dan 18,8% menggunakan selama 24-30 bulan. Sebanyak 40,6% subjek tersebut memiliki derajat nyeri sedang (skor VAS 4-7) dan 19,9% memiliki derajat nyeri berat (skor VAS 8-10). *Serious adverse effect* (SAE) pada penelitian ini adalah 50 kejadian pada 1360 wanita-tahun, sehingga didapatkan laju insidensi

sebesar 367,7. Disimpulkan bahwa tidak didapatkan isu keamanan terhadap penggunaan dienogest jangka panjang.¹⁷ Lebih lanjut, studi ini juga ditujukan untuk mengetahui risiko anemia dan depresi pada penggunaan dienogest dibandingkan obat-obat lain. Hazard ratio (HR) anemia pada dienogest dibandingkan dengan obat endometriosis lain seperti agonis GnRH dan danazol adalah 1,06 (IK 0,42-2,64). Sementara HR untuk depresi pada dienogest dibandingkan dengan obat endometriosis lain seperti agonis GnRH dan danazol adalah 1,8 (IK 0,34 – 9,38). Disimpulkan bahwa kondisi awal endometriosis yang berat atau variabel perancu antarnegara mungkin berperan dalam peningkatan risiko depresi ini.¹⁸

Beberapa studi telah dilakukan, namun disadari pula pentingnya suatu studi terhadap profil keamanan ini dengan populasi wanita Asia. Penelitian terhadap 3356 wanita Korea yang mendapat 2 mg dienogest selama minimal 3 bulan, dalam waktu pengamatan minimal 6 bulan, menunjukkan angka adverse drug reaction (ADR) sebesar 13,27%. ADR yang sering timbul adalah perdarahan abnormal (4,14%), penambahan berat badan (2,57%), dan nyeri kepala (1,22%). Selama periode pengamatan didapatkan angka *adverse drug reaction* (ADR) sebesar 13,27%. ADR yang sering timbul adalah perdarahan abnormal (4,14%), penambahan berat badan (2,57%), dan nyeri kepala (1,22%). Amenore terjadi pada 29,63%, 41,25%, 46,26%, dan 53,2% pada periode pengamatan 3, 6, 12, dan di atas 12 bulan.¹⁹ Pada penelitian terhadap 865 wanita Asia didapatkan bahwa *treatment emergent adverse effect* (TEAE) terjadi pada 31,5% subjek, dengan keluhan tersering amenore (5,9%) dan metroragi (5,1%).¹¹

Mengingat kemampuan dienogest untuk menekan produksi estrogen, terdapat dugaan bahwa kepadatan mineral tulang mungkin akan berubah pada pemberian jangka panjang dienogest. Hal ini merupakan masalah yang sering ditelaah pada pemberian progesterin jangka panjang. Kim dkk²⁰ menemukan bahwa setelah 3 tahun pengobatan dengan dienogest, terjadi penurunan kepadatan mineral dari vertebra lumbar (-4,4%) dan leher femur (-3,6%) dibandingkan saat awal terapi. Dalam penelitian lain, Seo dkk²¹ menemukan bahwa terdapat 75% dari subjek penelitiannya yang mengalami penurunan kepadatan mineral tulang setelah 1 tahun pengobatan dengan dienogest. Kepadatan mineral tulang femur juga menurun sebesar 2,8% setelah satu tahun pengobatan. Namun demikian, setelah 2 tahun pengobatan tidak ditemukan penurunan yang bermakna dibandingkan kondisi pasca pengobatan 1 tahun.²¹ Kondisi ini tentu merupakan hal yang harus dijelaskan kepada pasien, namun mengingat pentingnya pencegahan rekurensi dan menghindari operasi ulang, keputusan penggunaan dienogest sebaiknya tidak hanya didasarkan pada hal ini saja.

Rangkuman

Dengan pertimbangan bahwa endometriosis merupakan penyakit kronis yang membutuhkan pendekatan jangka panjang, dipahami bahwa progesterin merupakan modalitas terapi yang penting dari berbagai upaya yang tersedia. Dienogest merupakan progesterin yang memiliki efek antiinflamasi yang kuat yang dapat digunakan dalam jangka panjang. Beberapa bukti menunjukkan efikasi dienogest dalam terapi jangka panjang serta pencegahan rekurensi endometriosis. Walaupun demikian, seperti layaknya suatu terapi medikamentosa, pengawasan terhadap penggunaan progesterin tetap merupakan hal yang penting untuk menjamin diperolehnya hasil terapi yang optimal.

Referensi

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927–35.
2. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.
3. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839–52.
4. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537–48.
5. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666–82.
6. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):793-801.
7. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas*. 2012;71(4):337–44.
8. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016;65(3):183–92.
9. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633–41.
10. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):167–73.
11. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):68.
12. Romer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747–53.
13. Dai Y, Shi B, Huang X, Duan J, Qiu Y, Ha C, et al. Cost-effectiveness Analysis of Dienogest Compared With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After Conservative Surgery for Endometriosis in China. *Clin Ther*. 2021;43(8):1276–84 e1.
14. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441–61.
15. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Matelski JJ, Bougie O, Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(7):1503–10.
16. Chiu CC, Hsu TF, Jiang LY, Chan IS, Shih YC, Chang YH, et al. Maintenance Therapy for Preventing Endometrioma Recurrence after Endometriosis Resection Surgery - A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(5):602-12.
17. Moehner S, Becker K, Lange JA, Stockum SV, Serrani M, Heinemann K. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: real-world results from the VIPOS study. *J Endometriosis Pelvic Pain*. 2021:1–7.

18. Moehner S, Becker K, Lange JA, von Stockum S, Heinemann K. Risk of depression and anemia in users of hormonal endometriosis treatments: Results from the VIPOS study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;251:212–7.
19. Cho B, Roh JW, Park J, Jeong K, Kim TH, Kim YS, et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne(R)) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod Sci.* 2020;27(3):905–15.
20. Kim SE, Lim HH, Lee DY, Choi D. The Long-Term Effect of Dienogest on Bone Mineral Density After Surgical Treatment of Endometrioma. *Reprod Sci.* 2021;28(5):155662.
21. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:9–12.