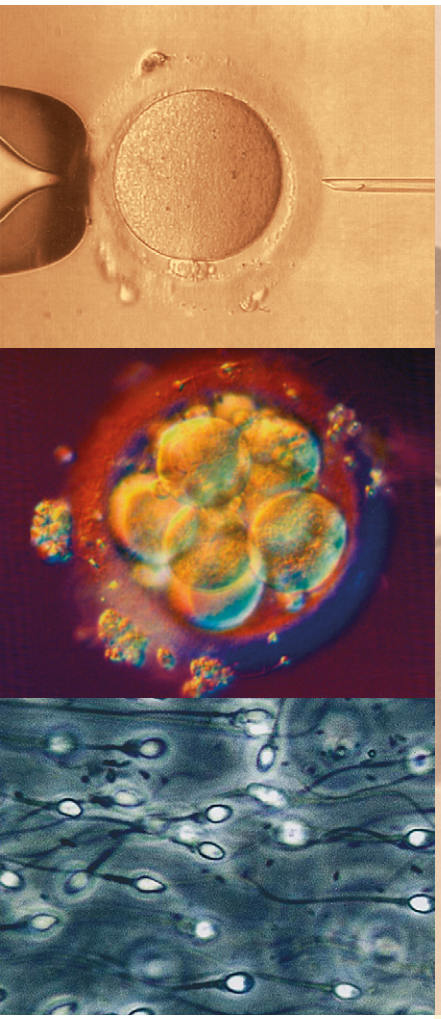
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Endometriose und Klimakterisches Syndrom. Ein Update

// Endometriosis and menopause

Weber ML, Germeyer A

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2022; 19 (1), 12-16

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D·I·R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Endometriose und Klimakterisches Syndrom*

Ein Update

M. L. Weber, A. Germeyer

Auch jenseits der fertilen Phase können Unterbauchbeschwerden Hinweis eines Endometrioserezidiv sein. Unklare sonografische Adnexbefunde sind histologisch zum Ausschluss eines Malignoms abzuklären. Die Therapiestrategie ergibt sich aus den Hauptbedürfnissen der Patientin unter Beachtung ihrer Ko-Morbiditäten. Eine HRT sollte bei klimakterischen Beschwerden der Endometriose-Patientin nicht vorenthalten werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Bei der Durchführung einer periklimakterischen HRT sollte selbst im Zustand nach Hysterektomie in den ersten 1–3 Jahren eine kombinierte HRT angewendet werden. Nach Ausschöpfen der leitliniengerechten Therapie können alternative Ansätze im Off-label-Use (AIs, Melatonin, Endometriumablation bei reiner Dysmenorrhoe) angeboten werden. Das therapeutische Vorgehen bei der (peri-)klimakterischen Patientin ist regelmäßig zu überprüfen und gegebenenfalls an geänderte Bedürfnisse, aber auch Grunderkrankungen anzupassen.

Endometriosis and menopause. Endometriosis is supposed to affect only women in their reproductive years, but endometriotic lesions can reactivate in menopause and cause significant complaints in these patients. Altered needs and co-morbidities of the women request a different approach in therapy than in the younger ages. Reduction in chronic pain on the one hand and alleviation of climacteric symptoms, like hot-flushes and vaginal dryness, on the other hand, are main concerns to the physician in charge. Consequently, keeping the balance between the hypoestrogenic state, which is necessary to reduce activity and size of endometriotic lesions, and hormone replacement therapy (HRT) to relief menopausal complaints, depicts the key in treating these women. Progesterons, GnRH-analoga (with addback) and intrauterine devices depict the basic therapeutic strategy in perimenopausal women. In case of uncertain sonographic findings or intractable symptoms, a surgical approach (and histology) should be performed. Aromatase inhibitors, melatonin, oral GnRH-antagonists and ablation of the endometrium (in bare dysmenorrhea) represent promising alternatives to the established therapy. Requesting an HRT, it is important to add progesterone for at least two years, even in the patients with a prior hysterectomy to avoid a recurrence of residual lesions. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2022; 19 (1): 12–6.**

Einleitung

Endometriose wird definiert als funktionelles endometroides Gewebe außerhalb des Cavum uteri, welches eine östrogenabhängige Aktivität und Progredienz aufweist. Hierbei können der gesamte peritoneale Raum, Ovarien und Vagina, das Intestinum sowie Harnblasenperitoneum betroffen sein, in seltenen Fällen wird auch ein Befall des Zentralnervensystems (ZNS), des Mediastinums oder der Pleura beschrieben. Die Sonderform der Adenomyosis uteri wird als myometrane Endometriose abgegrenzt. In der Literatur variiert die Prävalenz von 2–15 % aller Frauen mit einem Gipfel in der reproduktiven Altersspanne [1, 2], wohingegen das Auftreten in der Menopause nach Sistieren der ovariellen Östradiolproduktion mit 2–5 % seltener ist [3, 6]. 1942 wurde erstmalig durch Haydon et al. der Fall einer 78-jährigen Patientin mit Primärdiagnose „Endometriose im Senium" beschrieben. Es folgten größere Fallserien durch Kemper et al. (n = 136) und Punnonen et al. (n = 801), wobei hierbei ein nicht unerheblicher Anteil der Frauen von ovarieller Endometriose betroffen war [4, 5]. Häufig bleibt es unklar, ob es sich in den Fällen von periklimakterischer oder postmenopausaler Endometriose um eine Persistenz oder De-novo-Entstehung handelt [2].

Je nach Lokalisation prägen Beschwerden wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie, aber auch zyklusunabhängige chronische abdominelle Schmerzen, Sterilität oder Blutungsstörungen das klinische Bild. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik sind die korrekte Diagnosefindung und Therapiestrategie nicht selten um Jahre verzögert. Dies ist insbesondere in der Menopause der Fall, in der differenzialdiagnostisch vorwiegend der Fokus auf gastrointestinale Erkrankungen oder Malignome gelegt wird [1].

Die Therapieansprüche der Endometriose-Patientin wandeln sich in den unterschiedlichen Altersgruppen anhand der dominierenden Leitsymptome und Bedürfnisse. Dominieren im reproduktiven Alter zyklusabhängige Schmerzen und unerfüllter Kinderwunsch, so stellt sich bei der älteren Patientin die Herausforderung in der Therapie klimakterischer Beschwerden unter der bekannten (a-)symptomatischen Endometriose in der Anamnese. Auch die seltene potenzielle maligne Transformation des endometroiden Gewebes, insbesondere nach Hormonersatztherapie (HRT), erfordert eine besondere Sensibilisierung des behandelnden Gynäkologen. Eine stetige klinische Evaluation der Patientin mit Überprüfung der Therapie unter Beachtung altersbedingt alternierender Symptomatik, aber auch Ko-Morbiditäten und Differenzialdiagnosen ist in der Betreuung von Frauen mit Endometriose somit essenziell.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Endometriose ist bis heute unklar und stützt sich auf mehrere Theorien. Gemäß Sampson kommt es nach retrograder Menstruation zur Versprengung endometroiden Gewebes in die peritoneale Umgebung mit Adhäsion, Proliferation und Invasion. Aber auch die Metaplasie- beziehungsweise Stammzell-Theorie kann eine mögliche Erklärung bieten [7]. Endometroide Herde weisen eine hormonelle Abhängigkeit auf. Eine hohe exo- oder endogene Östrogenexposition führt daher zu einer

*Zweitabdruck aus Therapeutische Umschau 2021; 78(8): 441–6. © 2021. Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe Verlags, Bern

Aus der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsklinikum Heidelberg

Korrespondenzadresse: Dr. med. Marie L. Weber, Abteilung f. gyn. Endokrinologie u. Fertilitätsstörungen Universitätsklinikum Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440; E-Mail: marie.weber@med.uni-heidelberg.de

Progredienz der Endometriose und zunehmenden Beschwerden. Schwankende Östradiolspiegel, begleitet von Progesteronmangel aufgrund anovulatorischer Zyklen im Periklimakterium, können daher bei Endometriose-Patientinnen auch am Ende ihrer reproduktiven Phase zu einer deutlichen Verschlechterung der Problematik mit entsprechend hohem Leidensdruck führen. Nach Sistieren der ovariellen Östrogenproduktion in den Granulosazellen überwiegt in der Menopause die periphere Synthese von Östrogen über die Aromatose-Aktivität in Adipo- und Fibrozyten. Auch das endometroide Gewebe selbst enthält eine erhöhte Aromataseaktivität und fördert so die lokale Östrogenproduktion. Die lokale Aromataseaktivität wird wiederum durch einen erhöhten Prostaglandinspiegel im Sinne eines Feed-Forward-Mechanismus getriggert [3, 8]. Überschreitet der Östradioltonus einen gewissen Schwellenwert, kann es somit auch bei der postmenopausalen Frau zur De-novo-Entstehung oder Reaktivierung bestehender, gegebenenfalls bisher asymptomatischer, Herde kommen [9]. Das, durch die Endometriose bedingte, permanente inflammatorische Milieu mit elevierten Zytokinen treibt Verbreitung, Wachstum und Invasion der bestehenden Herde weiter voran und führen durch Sensibilisierung von Nozizeptoren zu chronischen Schmerzen [10]. Oxidativer Stress, Vaskularisierung und Radikalbildung können auch zu DNA-Schäden beziehungsweise in seltenen Fällen bis hin zur malignen Transformation führen [11].

Etablierte Diagnostik und Therapie – Was sagt die Leitlinie?

Allgemein

In der Therapiefindung bei der älteren Patientin muss einerseits beachtet werden, ob es sich um die Rekurrenz einer bekannten Endometriose handelt oder ob aufgrund anamnestischer Faktoren sowie klinischer und bildmorphologischer Hinweise der Verdacht auf eine Erstmanifestation in der (Peri-)Menopause besteht, bei der eine operative Diagnosestellung, gegebenenfalls mit histologischer Sicherung, erst noch erfolgen muss. Wie auch bei der Patientin im reproduktiven Alter stellen hierbei Ultraschall, gegebenenfalls ergänzt durch ein MRT, kombiniert mit einer gründlichen Symptomanamnese und vaginaler Untersuchung, inklusive palpatorischer Beurteilung des Septum rektovaginale sowie der Parametrien, essenzielle diagnostische Werkzeuge dar. Bio- und Tumormarker (zum Beispiel CA 125) dienen leitliniengemäß nicht als Diagnostikum und können allenfalls als Verlaufsparameter hinzugezogen werden [1].

Die primäre Therapiestrategie (nach Diagnosesicherung) besteht in der hormonellen Therapie zur Erreichung einer Amenorrhoe. Dies kann durch eine Gestagenmonotherapie oder monophasische Pille im Langzyklus (Off-label) erreicht werden [12], da die Anwendung einer Kombinationspille aufgrund der Risikozunahme für thromboembolische Ereignisse im höheren Alter vermieden werden sollte [13].

Da menopausal neu auftretende Unterbauchbeschwerden, zystische Befunde der Ovarien, palpable Indurationen oder auch eine Hydronephrose differenzialdiagnostisch von malignen Befunden abzugrenzen sind, sollte in diesen Fällen zur histologischen Sicherung, aber auch als initialer Therapieansatz, die operative Sanierung angestrebt werden, sofern aufgrund von Begleiterkrankungen, Alter oder multiplen Voroperationen, keine Kontraindikationen bestehen [3, 14]. Typische Risikofaktoren für einen eher malignomsuspekten Befund bei der Endometriosepatientin sind, neben dem zunehmenden Alter, echogene Zysten/Endometriome über 9 cm (HR 13,5 [(95-%-CI: 8,98–19,3]) [15]. Auch im Falle einer bekannten Endometriose oder bei therapierefraktären Beschwerden sowie dem Hinweis auf Organschädigung (Ileussymptomatik, Ansteigen der Retentionsparameter bei konsekutivem Harnstau) sollte unter medikamentöser Behandlung das operative Vorgehen, bei abgeschlossener Familienplanung und Verdacht auf Adenomyosis uteri mit Hysterektomie cum Adnexektomie, besprochen werden. Bei tief infiltrierender Endometriose (TIE) ist hierbei ein interdisziplinärer Eingriff mit den Viszeralchirurgen und Urologen zur Erlangung optimaler Ergebnisse anzustreben. Gemeinsam mit der Patientin sind Ausdehnung, Folgen und Komplikationen (auch langfristige) des Eingriffs gegen noninvasive Alternativen abzuwägen.

Auch nach operativer Sanierung sollte bei der noch nicht sicher postmenopausalen Patientin eine medikamentöse Sekundärprävention mit Gestagenen erfolgen, da so, im Vergleich zum exspektativen Management, nach Operation eine signifikant reduzierte Rekurrenzrate beobachtet werden kann [16, 17]. Dies wird unterstrichen durch die Meta-Analyse von Vercellini et al., bei der sich in 4 Studien mit insgesamt 965 Endometriose-Patientinnen nach operativer Sanierung ovarieller Herde bei einem Follow-up nach einem Jahr eine Rezidivrate der Endometriose von 34 % ohne Sekundärprophylaxe versus 8 % unter adjuvanter Einnahme eines oralen Kontrazeptivums im Langzyklus zeigte. Die Wahl der medikamentösen Strategie obliegt den Wünschen, Beschwerdebildern und Komorbiditäten, aber auch dem Alter (und damit dem Zeitpunkt hinsichtlich des Menopausenstatus) der Patientin und orientiert sich an der leitliniengerechten nichtinterventionellen Therapie der Endometriose [12].

Therapie der peri- und postmenopausalen Patientin

Analog ist das Vorgehen bei der (peri-)menopausalen Patientin mit bekannter Endometriose in der Vorgeschichte. Primäre Therapieansprüche in dieser Altersgruppe richten sich vermehrt an die Reduktion chronischer, anstatt zuvor zyklischer Unterleibsschmerzen, Dyspareunie, Blutungsstörungen, bei gleichzeitiger Linderung vegetativer Beschwerden des Klimakteriums, wie Hitzewallungen und Schlafstörungen, sowie vaginaler Trockenheit. Erschwerend hinzu kommt, dass gerade beim Übertritt in das Periklimakterium bei vielen Frauen weiterhin der Wunsch auf eine sichere Kontrazeption besteht. Unter Beachtung der vorherrschenden Beschwerden und Bedürfnisse muss gemeinsam mit der Endometriose-Patientin die optimale Medikation unter regelmäßiger Überprüfung der Indikation, Verträglichkeit und ihres Risikoprofils ermittelt werden. Die verfügbaren Präparate zielen durch Induktion eines hypoestrogenen Status auf eine Atrophie ektoper endometroider Herde und damit Schmerzlinderung ab. Dabei unterscheiden sich die Medikationen in ihrer Sicherheit unter diversen Risikokonstellationen wie Alter, Body-Mass-Index oder kardiovaskuläres Profil, Kosten und Verträglichkeit [18]. Oftmals wird eine schrittweise Herangehensweise

mit Eskalation zu teureren oder schlechter verträglichen Präparaten bei Therapieversagen empfohlen.

Zur Verfügung stehen dem behandelnden Arzt Gestagene (Chlormadinonacetat = CMA, Dienogest, Medroxyprogesteronacetat = MPA, Norethisteronacetat = NETA), GnRH-Analoga, gegebenenfalls mit Add-back-Therapie (insbesondere bei langfristiger Anwendung über 6 Monate!), intrauterine Systeme mit Levonorgestrel (LNG-IUD) in Kombination mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSARs) oder COX-Inhibitoren [1, 16]. Bei weiterhin bestehendem Kontrazeptionsschutz sollten bei der perimenopausalen Patientin reine Gestagene mit Ovulationshemmdosis oder intrauterine Systeme mit Levonorgestrel bevorzugt werden. Ein LNG-IUD kombiniert die Langzeittherapie von Dysmenorrhoe und Blutungsstörungen im Sinne von Menometrorrhagie und Hypermenorrhoe, insbesondere bei Adenomyosis uteri, mit einer mechanischen Kontrazeption. Bei zusätzlicher Dyspareunie und/oder rezidivierenden Endometriomen sind IUDs jedoch nicht zielführend [16]. Die Wahl sollte anhand des Profils der Patientin und der Partialwirkungen der einzelnen Gestagene erfolgen (zum Beispiel Risikofaktoren für Thrombose, Androgenisierungserscheinungen, Osteoporose) [16].

Verglichen mit einer Operation weist der medikamentöse Ansatz langfristig eine ähnliche Wirksamkeit bezüglich Schmerzreduktion und Zufriedenheit auf. Daten einer interventionellen Kohortenstudie zeigen, dass Patientinnen mit Dyspareunie bei tiefer Penetration verglichen mit dem operativen Management, bei dem die Effekte lediglich früher beobachtet werden konnten, auf lange Sicht in gleicher Weise von der Therapie mit NETA (2,5 mg pro Tag) profitieren [19]. Diese Beobachtungen beschränken sich nicht nur auf oberflächliche oder rektovaginale Herde, sondern auch auf TIE mit beispielsweise Darmbeteiligung [20, 21].

Eine effektive Sekundärprävention, Symptomkontrolle und Volumenreduktion endometroider Herde werden mittels GnRH-Analoga erreicht. Durch eine zentrale Downregulation wird hierbei ein hypoestrogener Status erzielt. GnRH-Analoga zählen in der Endometriosetherapie zu potenten Medikamenten bei jedoch hohen Kosten, reduzierter Verträglichkeit und erheblichem Nebenwirkungsprofil. Anwenderinnen beklagen in der Langzeittherapie vegetative Beschwerden, Schlafstörungen oder Libidoverlust. Auch eine konsekutive Osteopenie und Osteoporose sind Folgen einer Dauertherapie ohne Add-back [22]. GnRH-Analoga sollten daher erst nach Versagen der Gestagentherapie und dann in Kombination mit einem kontinuierlichen kombinierten Add-back im Sinne eines östrogenwirksamen Gestagens (z. B. NETA), einer niedrig dosierten Hormonersatztherapie oder Tibolon, eingesetzt werden. Die Befürchtung, durch die Add-back-Therapie den hypoöstrogenen Effekt der GnRH-Analoga zu eliminieren, wird durch die aktuelle Datenlage nicht gestützt. In einer britischen Studie von Howell et al. wurden Patientinnen mit laparoskopisch gesicherter, nicht sanierter Endometriose bezüglich der Gabe von Goserelin Depot (3,6 mg subkutan alle 4 Wochen) gegen Goserelin plus HRT (25 µg 17β-Estradiol transdermal + 5 mg MPA per os täglich) randomisiert [23]. Nach 6 Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine gleichwertige Reduktion peritonealer Herde in der Kontroll-Laparoskopie und endometriosebedingter Schmerzen. Frauen unter zusätzlicher HRT beklagten jedoch weniger menopausale Beschwerden und wiesen eine deutlich geringere Reduktion der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule als die Kontrollgruppe auf. Die zusätzliche niedrigdosierte kontinuierliche Hormongabe ermöglicht somit den Einsatz von GnRH-Analoga über einen längeren Zeitraum als postoperative Rezidivprophylaxe. Ähnlich positive Effekte lassen sich auch mit Tibolon als Add-back, bei jedoch vermehrten vaginalen Blutungen und Hautproblemen durch die androgene Partialwirkung, erzielen [24, 25].

Bei Kontraindikationen gegen eine hormonelle Add-back-Therapie stellt der Einsatz von Remifemin® (Cimicifuga racemosa) eine sichere Alternative zur Besserung der vegetativen Symptomatik bei kurzzeitiger GnRHa-Therapie dar. Hierbei ist der Wirkmechanismus, über den der Wirkstoff der Traubensilberkerze zu einer Linderung von Wechseljahresbeschwerden führt, unklar. Vermutet wird ein direkter Einfluss auf die Ausschüttung von Neurotransmittern sowie eine Wirkung auf Serotonin- und Opiat-Rezeptoren [26]. Auch in der Studie von Chen et al., bei der postoperativ unter Rezidivprophylaxe mit einem GnRH-Agonisten Cimicifuga racemosa als Add-back gegen Tibolon 2,5 mg randomisiert wurde (n = 116), konnte dieser Effekt im 3-monatigen Follow-up bestätigt werden. Unterschiede zeigten sich lediglich laborchemisch und endometrial aufgrund des persistierenden Östrogenmangels im Vergleich zu Tibolon. Dafür litten die Patientinnen unter Cimicifuga deutlich weniger an Brustspannen (7,1 % vs. 20 %, $p < 0,05$), vaginalen Blutungen (10,7 % vs. 31,7 %, $p < 0,05$) und gastrointestinalen Beschwerden als die Frauen in der Tibolon-Gruppe [27], so dass Cimicifuga eine sichere, gut verträgliche Alternative zur hormonellen Add-back-Therapie unter Anwendung von GnRH-Analoga bei der Kurzzeitanwendung darstellt.

Hormonersatz bei der Endometriose-Patientin – Ist es möglich?

Mindestens jede zweite Frau gibt beim Übertritt in die Menopause an, unter vasomotorischen Beschwerden zu leiden [28]. Auch bei der Endometriosepatientin kann im Verlauf bei klimakterischen Symptomen oder bei Zustand nach Adnexektomie vor den physiologischen Wechseljahren die Indikation für eine Hormonersatztherapie (HRT) bestehen. Positive Effekte auf Beschwerden, Libido, Knochendichte und Herz-Kreislaufgesundheit müssen hierbei gegen eine potenzielle Rekurrenz der Endometriose unter Östrogensubstitution aufgewogen und mit der Patientin unter Beachtung ihrer Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse oder Karzinomerkrankungen (Zustand nach Mamma-/Endometrium-Karzinom) kritisch besprochen werden [28]. Auch das geringe Risiko einer malignen Transformation persistierender Herde ist in der Literatur beschrieben [29]. Eine Meta-Analyse von Gemmell et al. weist darauf hin, dass das Risiko, ein Endometrioserezidiv zu erleiden, auch postmenopausal durch eine Östrogenmonotherapie gesteigert werden kann [30].

Daher sollte auch nach Hysterektomie bei Patientinnen mit bekannter Endometriose, zumindest in den ersten 2–3 Jahren des Klimakteriums, eine additive Gestagengabe im Sinne einer kontinuierlichen kombinierten Hormonersatztherapie erfolgen [1, 28, 29]. Denn auch nach Hysterektomie bleiben persistie-

rende Endometrioseherde weiterhin empfänglich für eine reine Östrogentherapie und können damit im Rahmen einer HRT zu rekurrenten Beschwerden und gegebenenfalls erneuter Indikation einer operativen Intervention bei diesen Patientinnen führen.

In keinem Fall sollte, insbesondere bei der jungen Frau nach operativer Menopause, Endometriosepatientinnen mit klimakterischen Beschwerden eine HRT aufgrund der Anamnese vorenthalten werden (sofern keine Kontraindikationen gegen die Substitution bestehen). Oftmals überwiegen die Vorteile durch Besserung der Lebensqualität, positive Effekte auf Knochendichte und das kardiovaskuläre System das Risiko einer Rekurrenz oder gar malignen Transformation, insbesondere im kombinierten Schema. Eine klare Aussage kann jedoch nur durch weitere randomisierte-kontrollierte Studien getroffen werden.

Alternative Therapieansätze

Aromataseinhibitoren

In der reproduktiven Phase erfolgt die primäre Umwandlung der Androgene in Östradiol mittels Aromatase-Sezernierung der Granulosazellen in den Ovarien. Beim Übertritt in die Menopause mit Sistieren der ovariellen Funktion kommt es zu einem Shift der Hauptproduktion in den Adipo- und Fibrozyten. Auch Endometrioseherde selbst befeuern ihre Aktivität und Wachstum mittels eigener Aromatasefunktion, so dass auch die postmenopausale Frau durchaus eine Proliferation oder Rekurrenz ihrer Endometriose erfahren kann [3]. Als Off-label-Ansatz nach Versagen der leitliniengerechten Therapie hat sich in Studien der Einsatz von Aromatase-Inhibitoren (AI) der dritten Generation als positiv gezeigt [1]. Laborchemisch kann eine 97–99 %ige Reduktion der 17β-Östradiolspiegel innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Einnahme von AIs gemessen werden [33].

In den Meta-Analysen 8 klinischer Studien mit insgesamt 137 Patientinnen von Nawathe et al. und 10 weiteren Studien (n = 251) von Ferrero et al. konnte eine signifikante Schmerzreduktion durch eine Kombinationstherapie aus AIs und für Endometriose zugelassener Medikation im Vergleich zu den leitliniengerechten Präparaten (NETA oder GnRH-Analoga) allein gezeigt werden [34, 35].

Polyzos et al. beschreiben eine Schmerzreduktion sowie Verbesserung endometriosebedingter gastrointestinaler und genitourinärer Beschwerden nach 4–15 Monaten Therapie mit beispielsweise Letrozol oder Anastrozol [36]. Auch in bildgebenden Studien konnte signifikant eine Größenreduktion der Endometrioseherde mittels AI gezeigt werden [37].

Als Nebenwirkungen sind bei AIs insbesondere vegetative Beschwerden, Osteopenie und Arthralgien zu beachten [38], weshalb ein breiter Einsatz von AIs in der Endometriosetherapie eher nicht zu erwarten ist.

Orale GnRH-Antagonisten – Elagolix®

Ähnlich des Prinzips der GnRH-Analoga führen GnRH-Antagonisten zu einer ovariellen Downregulation mit resultierender Hypoöstrogenämie und folglicher Beschwerdereduktion bei identischem Nebenwirkungsprofil, so dass auch hier eine längerfristige Anwendung ohne Add-back nicht empfohlen werden kann. Vorteile im Vergleich zu den Analoga sind lediglich der fehlende Flare-up-Effekt und die Möglichkeit der oralen Applikation des bisher einzigen zugelassenen GnRH-Antagonisten Elagolix® [39, 40].

Endometriumablation bei dysmenorrhoischen Beschwerden

Bei reiner Dysmenorrhoe kann die Patientin auch Off-label über den Versuch einer Endometriumablation mittels Resektoskop oder Goldnetz (NovaSure®) beraten werden. Wichtig dabei ist jedoch, die Patientin über das Risiko aufzuklären, dass im Rahmen der Intervention evtl. nicht die gesamte Schleimhaut erfasst wird und der Eingriff in 10–30 % der Fälle wiederholt werden oder eine Hysterektomie erfolgen muss. In einer Studie von Bulletti et al. [41] konnte bei nachgewiesener Endometriose durch die Durchführung einer Endometriumablation das Wiederauftreten einer Dysmenorrhoe reduziert werden. Diese Effekte schließen sich jedoch bei tieferer Infiltration des Endometriums, wie es bei der Adenomyose der Fall ist, aus [42]. Aus diesem Grund wird ein derartiges Vorgehen erst nach Ausschöpfen der hormonellen Therapie, bei Kontraindikationen und Unverträglichkeiten oder dem Wunsch auf Organerhalt nur nach dem sonographischen Ausschluss einer Adenomyosis uteri empfohlen. Diese äußert sich unter anderem durch eine, im Periklimakterium häufig progrediente, Menometrorrhagie und Hypermenorrhoe. In einer Analyse von Cramer et al. wurde anhand von 5818 Frauen nach ablativer Chirurgie gezeigt, dass das präoperative Symptom des chronischen Schmerzes, im Vergleich zu einer fehlenden Schmerzanamnese, einen signifikanten Risikofaktor für eine sequenzielle Hysterektomie darstellt (19,2 % versus 13, 5 %, p = 0,001) und, damit einhergehend, in der Histologie nach Hysterektomie der Nachweis einer Endometriosis interna erfolgte (14,3 % vs. 8,7 %, p = 0,09). Anhand dieser Daten ist somit den Patientinnen das Risiko des Therapieversagens und, insbesondere bei Verdacht auf eine Adenomyose, die Indikation zur Hysterektomie zu erläutern [43].

Melatonin – Therapieansatz durch pleiotrope Effekte

Ein weiterer vielversprechender Ansatz in der Therapie der Endometriose ist das schlaffördernde Hormon Melatonin. Melatonin werden pleiotrope Effekte wie Antioxidans, Immunmodulation, sowie Antinozizeption zugeschrieben. Im Rattenmodell konnte eine deutliche Reduktion des 17β- Estradiols sowie der Cyclooxygenase 2 mit Größenregredienz endometrioder Läsionen beobachtet werden [44, 45]. In einer doppelverblindeten Phase-II-Studie von Schwertner et al. wurden 40 Patientinnen für 8 Wochen bezüglich der Einnahme Melatonin 10 mg versus Placebo randomisiert und die Auswirkung auf die Schmerzsymptomatik analysiert. Unter Melatonin wurde eine signifikante Beschwerdereduktion von 39,3 % bei geringerem Analgetikabedarf (23 % versus 42 % Placebo) beschrieben. Durch die positiven Effekte des Melatonins auf Schmerzsymptomatik, Inflammation, Nozizeption und Schlafqualität vereint es multiple Therapieanforderung der (peri-)menopausalen Endometriose-Patientin [46].

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29: 400–12.

2. Zanello M, Borghese G, Manzara F, Degli Esposti E, Moro E, et al. Hormonal replacement therapy in menopausal women with history of endometriosis: A Review of Literature. Medicina (Kaunas) 2019; 55: 477.

3. Inceboz U. Endometriosis after menopause. Womens Health (Lond) 2015; 11: 711–5.

4. Guy JM. Edgar Haydon (1859–1942): general practitioner and radium pioneer. J Med Biogr 2009; 17: 127–34.

5. Kemper RD, Dockerty MB, Hunt AB, Symmonds RE. Significant postmenopausal endometriosis. Surg Gynecol Obstet 1960; 111: 348–56.

6. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1980; 11: 195–200.

7. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update 2017; 23: 481–500.

8. Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, et al Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 95(1–5): 57–62.

9. Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, Balint O, Pirtea P, et al. Endometriosis in menopause-renewed attention on a controversial disease. Diagnostics (Basel) 2020; 10: 134.

10. Schindler AE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. Minerva Ginecol 2004; 56: 419–35.

11. Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM, Guo SW. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. Int J Gynecol Cancer 2014; 24: 623–8.

12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (Hrsg). AWMF S2k Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose", Stand August 2020.

13. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (Hrsg). AWMF S3 Leitlinie „Hormonelle Empfangnisverhütung", Stand September 2020.

14. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. Climacteric 2017; 20: 138–43.

15. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, et al. Ovarian endometrioma – risks factors of ovarian cancer development. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 138: 187–93.

16. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 51: 68–91.

17. Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92: 8–16.

18. Vercellini P, Ottolini F, Frattaruolo MP, Buggio L, Roberto A, Somigliana E. Is shifting to a progestin worthwhile when estrogen-progestins are inefficacious for endometriosis-associated pain? Reprod Sci 2018; 25: 674–82.

19. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. Hum Reprod 2012; 27: 3450–9.

20. Vercellini P, Buggio L, Borghi A, Monti E, Gattei U, Frattaruolo MP. Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review. Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97: 942–55.

21. Berlanda N, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Dridi D, Vercellini P. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 209: 67–71.

22. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Remorgida V, Venturini PL, Del Deo F, et al. Triptorelin for the treatment of endometriosis. Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 1153–79.

23. Howell R, Edmonds DK, Dowsett M, Crook D, Lees B, Stevenson JC. Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. Fertil Steril 1995; 64: 474–81.

24. Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ, Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl). Fertil Steril 1996; 65: 342–8.

25. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2001; 76: 231–8.

26. Reame NE, Lukacs JL, Padmanabhan V, Eyvazzadeh AD, Smith YR, Zubieta JK. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. Menopause 2008; 15: 832–40.

27. Chen J, Gao H, Li Q, Cong J, Wu J, et al. Efficacy and safety of remifemin on perimenopausal symptoms induced by post-operative GnRH-a therapy for endometriosis: a randomized study versus tibolone. Med Sci Monit 2014; 20: 1950–7.

28. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (Hrsg). AWMF S3 Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen", Stand Januar 2020.

29. Al-Talib A, Gilbert L, Arseneau J. Endometrioid adenocarcinoma 13 years after total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Saudi Med J 2008; 29: 1044–7.

30. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update 2017; 23: 481–500.

31. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. Fertil Steril 2002; 77: 303–8.

32. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. Maturitas 1999; 32: 189–93.

33. Słopień R, Męczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. Prz Menopauzalny 2016; 15: 43–7.

34. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. BJOG 2008; 115: 818–22.

35. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 89.

36. Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco JG, et al. Aromatase inhibitors in postmenopausal endometriosis. Reprod Biol Endocrinol. 2011; 9: 90.

37. Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. Obstet Gynecol 2007; 109: 1421–3.

38. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. Hum Reprod 2006; 21: 545–53.

39. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with Elagolix, an oral GnRH antagonist. N Engl J Med 2017; 377: 28–40.

40. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. Reprod Sci 2014; 21: 1341–51.

41. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanetti M, Cicinelli E, Pelosi E, Flamigni C. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation. Hum Reprod 2001; 16: 2676–9.

42. Mengerink BB, van der Wurff AA, ter Haar JF, van Rooij IA, Pijnenborg JM. Effect of undiagnosed deep adenomyosis after failed NovaSure endometrial ablation. J Minim Invasive Gynecol 2015; 22: 239–44.

43. Cramer MS, Klebanoff JS, Hoffman MK. Pain is an independent risk factor for failed global endometrial ablation. J Minim Invasive Gynecol 2018; 25: 1018–23.

44. Yang HL, Zhou WJ, Gu CJ, Meng YH, Shao J, et al. Pleiotropic roles of melatonin in endometriosis, recurrent spontaneous abortion, and polycystic ovary syndrome. Am J Reprod Immunol 2018; 80: e12839.

45. Qi S, Yan L, Liu Z, Mu YL, Li M, Zhao X, et al. Melatonin inhibits 17β-estradiol-induced migration, invasion and epithelialmesenchymal transition in normal and endometriotic endometrial epithelial cells. Reprod Biol Endocrinol 2018; 16: 62.

46. Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Pain 2013; 154: 874–81.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**