

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

STROWITZKI T, THOENE C, VON WOLFF M
Medikamentöse Behandlung der Endometriose

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (3) (Ausgabe
für Österreich), 13-18*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (3) (Ausgabe
für Schweiz), 12-17*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Medikamentöse Behandlung der Endometriose

T. Strowitzki, M. von Wolff, C. Thoene

Ziel der medikamentösen Behandlung der Endometriose ist die Induktion der Atrophie des ektopen Endometriums. Eine kausale medikamentöse Behandlung existiert nicht, sie ist immer symptomatisch. In der Routine werden heute Gestagene, GnRH-Agonisten, Ovulationshemmer und, mit Abstrichen, Danazol eingesetzt. Die alleinige medikamentöse Behandlung ist selten kurativ. Hauptindikationen sind die Erzielung eines möglichst langen schmerzfreien Intervalls, eine Reduktion der Endometriose auch zur Verbesserung der Operabilität sowie die Vorbereitung von sterilitätstherapeutischen Maßnahmen. Als alleinige Maßnahme zur Sterilitätstherapie sind alle medikamentösen Behandlungsformen ungeeignet. Neue Therapieansätze, wie GnRH-Antagonisten, Aromatasehemmer oder selektive Progesteronrezeptormodulatoren, haben noch keinen Eingang in die Routine gefunden.

Drug treatment of endometriosis points at induction of atrophy of ectopic endometrial explants. There is a lack of causal treatment options. As a clinical standard, GnRH-analogues, gestagens, Ocs and danazol are widely distributed. Main indication of drug treatment are prolongation of pain- and relapse-free time intervals, reduction of endometriotic lesions before surgical interventions and the pretherapeutic improvement of artificial reproductive techniques. Drug treatment is not helpful as an independent infertility treatment option. New modalities like GnRH antagonists, aromatase inhibitors or selective progesterone receptor modulators are currently not sufficiently established. *J Fertil Reprod* 2003; 13 (3): 13–18.

Endometriose ist eine sehr verbreitete Erkrankung und findet sich je nach Literaturangaben bei 6–12% aller Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter. Es gibt Schätzungen, wonach bis zu 50% dieser Altersgruppe eine Endometriose entwickeln [1]. Hauptprobleme sind Schmerzen [2] und Infertilität [3, 4]. Mindestens 40% der Frauen mit Endometriose sind therapiebedürftig [5], bis zu 80% leiden an oft bereits chronischen Unterbauchbeschwerden, fast jede zweite ist von Sterilität betroffen. Trotz ihrer weiten Verbreitung und der massiven klinischen Auswirkungen ist die Ätiologie noch weitgehend ungeklärt, es gibt mehr Hypothesen als Klarheit. Auch ist die Endometriose nach wie vor erstaunlicherweise die am häufigsten verkannte gynäkologische Erkrankung.

Der therapeutische Ansatz ist in der Regel von 2 Grundentscheidungen abhängig: Steht das Beschwerdebild oder der Kinderwunsch der Patientin im Vordergrund?

Diese grundsätzliche Überlegung ist wichtig, da die medikamentöse Therapie der Endometriose meist mit einer Unterdrückung der eigenen ovariellen Funktion verbunden ist und so in der eigentlichen Therapiephase die Empfängnis unmöglich ist. Oft muß aber eine suffiziente Behandlung der Endometriose der eigentlichen Kinderwunschbehandlung, z. B. durch in vitro-Fertilisation, zur Optimierung der Erfolgsaussichten vorangestellt werden.

Die Endometriose stellt zumindest in der fertilen Lebensphase eine meist chronische Erkrankung dar. Die Möglichkeit des Rezidivs ist deshalb bei allen Therapieformen gegeben. Unabhängig von der Art der Primärtherapie liegen die Rezidivraten nach 5 Jahren zwischen 20 und 80% [6, 7]. In dieser Übersicht soll ausschließlich auf die medikamentöse Therapie der Endometriose eingegangen werden, ohne direkten Bezug auf die operative Therapie und die Kinderwunschbehandlung von Endometriose-Patientinnen.

Primäre Indikationen für die operative Therapie

Operative und medikamentöse Therapien sind keine konkurrierenden Alternativen. In vielen Fällen ist die Kombination beider Behandlungswege effektiv. So ist vor allem bei nachgewiesener aktiver Endometriose die medikamen-

töse Behandlung nach chirurgischem Ansatz indiziert [8]. Es gibt primäre Indikationen für die operative Therapie, z. B. die ovariellen Endometriome [9] und durch die Endometriose bedingte anatomische Komplikationen, wie Ureterstenosen oder Beteiligung von Blase und Darm.

Medikamentöse Therapie

Grundsätze

Da wir die Endometriose heute als Krankheitsbild mit immunologischem Hintergrund auffassen, haben auch medikamentöse systemische Ansätze ihre Berechtigung. Das Spektrum der medikamentösen Therapie umfaßt:

- Gestagene
- Danazol
- Ovulationshemmer
- GnRH-Agonisten (Add-Back-Therapie)
- Antigestagene
- Antiöstrogene
- Neue Substanzen wie Aromatasehemmer, GnRH-Antagonisten, SERMs [10] und SPRMs.

Zumindest für die Standardmedikation scheint die Wirksamkeit vergleichbar [11]. Alle haben ihre spezifischen Nebenwirkungen und erfordern deshalb eine individuelle Indikationsstellung. Eine spezifische medikamentöse Therapie der Endometriose gibt es bis heute nicht. Die Behandlung ist deshalb immer symptomatisch ausgerichtet und hat in erster Linie die Induktion einer Atrophie im hormonabhängigen ektopen Endometrium zum Ziel. Grundlage für diese Behandlungsstrategie ist die sogenannte Östrogenschwellenwert-Hypothese [12]. Dies heißt, daß die Östrogenkonzentration einerseits weit genug abgesenkt sein sollte, um eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu erreichen, andererseits aber noch ausreichend sein muß, um die Östrogenmangel-bedingten Nebenwirkungen tolerabel zu machen.

Wesentliche Probleme der medikamentösen Therapie liegen im schlecht prognostizierbaren Verlauf der Endometriose mit Einschätzung des Rezidivrisikos und im Ausmaß der medikamenteninduzierten Nebenwirkungen, die sich oft therapielimitierend auswirken.

Indikationen

Während es für die operative Therapie der Endometriose einige klare Indikationen gibt, ist dies für die medikamentöse Behandlung nur mit Einschränkung zutreffend. Die medikamentöse Behandlung allein ist selten in der Lage,

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med Thomas Strowitzki, Ärztlicher Direktor der Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Voßstraße 9, D-69115 Heidelberg; E-mail: thomas_strowitzki@med.uni-heidelberg.de

eine Endometriose zur Ausheilung zu bringen. Indikationen der Behandlung können die disseminierte aktive Endometriose, eine Verzögerung der Progredienz, der Organerhalt bzw. die Vorbereitung eines organerhaltenden operativen Vorgehens sowie Schmerzreduktion, Erzielung eines möglichst langen schmerzfreien Intervalls, Vorbereitung sterilitätstherapeutischer Maßnahmen oder Konsolidierung eines operativen Ergebnisses sein.

Überblick Substanzklassen

Gestagene

Gestagene stellen die klassische medikamentöse Behandlungsform bei Endometriose dar und werden seit mehr als 40 Jahren verwendet [13]. Zum Einsatz kommen folgende Substanzen:

- Medroxyprogesteronacetat (MPA)
- Norethisteronacetat
- Lynestrenol
- Dydrogesteron
- Cyproteronacetat
- Megestrolacetat

Wirkweise

Ihr Wirkprinzip besteht bei kontinuierlicher Einnahme im Erzeugen einer Anovulation mit einem relativen Hypoöstrogenismus durch Suppression der Freisetzung der hypophysären Gonadotropine. Dadurch entsteht eine Atrophie sowohl des eutopen als auch des ektopen Endometriums sowie der Endometrioseherde. Bezüglich der Dysmenorrhoe wird eine Erfolgsrate von ca. 80 % angegeben, bezüglich der Rückbildung von Endometrioseherden 50 %. Auf die ovarielle Endometriose findet sich, wie bei praktisch allen medikamentösen Behandlungsformen, kein nachweisbarer Effekt, die nachtherapeutische Schwangerschaftsrate steigt ebenfalls nicht an.

Behandlung

Die übliche Therapiedauer liegt bei mindestens 3 Monaten, aber auch die Langzeittherapie ist möglich. Standarddosierungen liegen für Progesteronderivate bei 30–50 mg/d, für Nortestosteronderivate meist bei 10 mg/d. Höhere orale Dosierungen von MPA haben keine Vorteile. Auch eine parenterale Gabe als Depot ist möglich (siehe Tab. 1). MPA wird vor allem in der Depotform von einigen Autoren bei Kinderwunschpatientinnen als problematisch gesehen, da es eine verlängerte Phase der Amenorrhoe und Anovulation nach der letzten Injektion bewirkt. Im Vergleich zu allen anderen Therapieformen ist die Gestagentherapie ausgesprochen kostengünstig.

In einer Cochrane-Analyse wurde ausführlich die Bedeutung der Gestagentherapie untersucht. In einer kontrollierten Studie von Telimaa et al. [14] wurde die kontinuierliche Gabe von hochdosiertem MPA (100 mg täglich) mit Placebo oder Danazol verglichen. Bei kleinen Patientenzahlen (16,

17 und 18 in jeder Gruppe) war die Schmerzreduktion unter MPA subjektiv am ausgeprägtesten. Die AFS-Scores waren jedoch bei der Second-look-Laparoskopie 6 Monate nach Therapieende nicht signifikant unterschiedlich. Im direkten Vergleich zu Danazol waren die Schmerzscores nach 6 Monaten Nachbeobachtung in der Gestagentruppe signifikant niedriger. MPA zeigte typische gestagene Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention und Akne.

Vercellini et al. [15] verglichen MPA mit einer Kombination aus einer niedrig dosierten Pille und Danazol. Bezüglich der Besserung der Dysmenorrhoe bot MPA Vorteile. Während einerseits vermehrt Zwischenblutungen unter MPA auftraten (OR 16,33; 95 % CI 6,8–39,19), trug die hohe Amenorrhoeerate in der MPA-Gruppe entscheidend zur Verbesserung der Beschwerden bei (OR 8,98; 95 % CI 2,10–38,33).

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Gestagentherapie sind vielfältig und hängen von der jeweiligen Substanz, Dosierung und Behandlungsdauer ab. Typisch sind Zwischenblutungen, Gewichtszunahme mit Flüssigkeitsretention, Libidoabnahme, gastrointestinale Beschwerden, Mastodynie, Hautunreinheiten und weitere Androgenisierungserscheinungen sowie Fettstoffwechselstörungen. Eine neue Substanz in der Gestagentherapie ist das Nortestosteronderivat Desogestrel. Es kommt in einer täglichen Dosierung von 15 µg zur Antikonzeption zur Anwendung und ist aufgrund seiner antigonadotropen, die Ovulation und das Zyklusgeschehen unterdrückenden Wirkung zur Gestagentherapie der Endometriose gut geeignet.

Levonorgestrel-IUD

Die lokale, intrauterine Applikation von Gestagenen in Form eines IUD ist für viele Endometriose-Patientinnen eine sehr geeignete Therapieform. Die weitgehende Unterdrückung von Menstruationen führt zu einer deutlichen Besserung der Schmerzsymptomatik. Auf die rektovaginale Endometriose könnte das Gestagen-IUD einen günstigen Effekt haben. In einer Pilotstudie an 11 Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose kam es nach 12 Monaten nicht nur zu einer signifikanten Schmerzreduktion und Befindlichkeitsbesserung, sondern auch zu einem sonographisch nachweisbaren Rückgang der Infiltrate im Septum [16].

Danazol

Danazol ist ein Derivat des synthetischen Steroids 17α-Ethinyl-Testosteron.

Wirkweise

Seine genaue Wirkweise ist vielschichtig, auch immun-suppressive Wirkungen werden genannt [17]. Es unterdrückt die Autoantikörperproduktion bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen und bei der Endometriose. In bezug auf das Endokrinium und das Zyklusgeschehen führt Danazol zur Amenorrhoe, zur Anovulation, zu einem relativen Östrogenmangel und einer mehr oder weniger ausgeprägten Hyperandrogenämie. Danazol unterdrückt die mittzyklischen FSH- und LH-Spitzen und reduziert die hypothalamische GnRH-Pulsfrequenz. Adrenal und ovariell greift es direkt in die Steroidbiosynthese ein und reduziert so sowohl Östradiol- und Progesteronsynthese als auch die Kortikosteroidsynthese. Im Blut verdrängt Danazol kompetitiv Testosteron von seiner Bindung an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) und vermindert darüber hinaus durch einen direkten Effekt auf den Leberstoffwechsel die Neubildung von SHGB.

Tabelle 1: Gestagene und Danazol

Substanz	Präparat	Dosierung u. Applikation
Danazol	Danazol Ratiopharm	2–3 Tabletten à 200 mg tgl.
Chlormadinon	Chlormadinon Jenapharm	2 x 1 Tablette tgl. (à 2 mg)
	Gestafortin	2 x 1 Tablette tgl. (à 2 mg)
Lynestrenol	Orgametril	ab 1–2 Tabl. (à 5 mg) tgl.
Medroxyprogesteronacetat	Clinofem	bis 3 x 10 mg Tabletten tgl.
Norethisteron	Norethisteron Jenapharm	1–2 Tabletten (à 5 mg) tgl.
	Primolut-Nor	0,5–1 Tabl. (à 10 mg) tgl.
MPA Depot	Depo-Clinovir	150 mg alle 3 Monate, i.m.

Behandlung

Die Behandlung umfaßt üblicherweise 6 Monate bei einer täglichen Dosis von 200–600 mg. In mehreren Studien ist die Wirkung von Danazol in erster Linie im Vergleich zu GnRH-Agonisten untersucht worden (siehe auch Abschnitt GnRH-Agonisten). In einer neueren randomisierten Studie verglichen Rotondi et al. über 24 Wochen 54 Frauen unter GnRH-Agonisten-Therapie mit 27 Frauen unter Danazol [18]. Beide Substanzen waren bezüglich klinischer Symptome und Endometriose-Ergebnissen bei der Second-look-Laparoskopie vergleichbar hoch effektiv, die Drop-out-Rate lag in der Danazol-Gruppe jedoch bei 18,5 % verglichen mit nur 5,5 % in der GnRH-Agonisten-Gruppe. Auch die Ergebnisse einer Cochrane-Analyse zeigen, daß in den Danazol-Studienarmen insgesamt 116 von 780 Patientinnen (14,8 %) vorzeitig aus den Studien ausgeschieden sind, im Vergleich zu 142 von 1299 Patientinnen (10,9 %) unter GnRH-Agonisten [19]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Ohne positiven Effekt scheint die ergänzende Danazol-Therapie nach operativer Sanierung höhergradiger Endometriosen zu sein [20]. Eine dreimonatige Nachtherapie mit Danazol erbrachte in einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten keine Unterschiede bzgl. Schwangerschaftsraten, Schmerzrezidiv oder Endometrioserezidiven im Vergleich zum expektativen Vorgehen. Diese Daten sind aber durchaus widersprüchlich. In einer anderen randomisierten Studie konnte nach operativer Sanierung gefolgt von 6 Monaten GnRH-Agonisten mit einer niedrig dosierten 100 mg Danazol-Anschlußbehandlung eine signifikante Schmerzreduktion erzielt werden [21].

Nebenwirkungen

Die schlechtere Compliance unter Danazol ist in erster Linie auf die androgenisierenden Nebenwirkungen zurückzuführen. Zu den anabolen und/oder androgenen Nebenwirkungen gehören Gewichtszunahme, Appetitzunahme, Akne und Seborrhoe. Stärkere androgene Wirkungen, wie Stimmveränderung und Hirsutismus, sind selten, wobei die Stimmveränderungen nach Absetzen der Therapie nicht mehr reversibel sind. Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu GnRH-Agonisten in Tabelle 2 dargestellt. Das Risiko der Androgenisierung des Feten erfordert eine sichere Empfängnisverhütung. Nebenwirkungen des Östrogenmangels, wie Reduktion der Brustgröße, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Nervosität sind unter Danazol zwar häufig, aber meist von geringerem Schweregrad im Vergleich zur GnRH-Agonisten-Therapie. Weitere typische Nebenwirkungen können Muskelkrämpfe, Muskel- oder Kopfschmerzen sein.

Ovulationshemmer (OH)

Wirkweise

Ovulationshemmer werden zumindest in der Nachbehandlungsphase bei Endometriose-Patientinnen häufig eingesetzt, um in erster Linie die Dysmenorrhoe zu unterdrücken.

Tabelle 2: Nebenwirkungen unter Danazol und GnRH-Agonisten (nach [22])

	Triptorelin	Danazol
Akne	10 %	36 %
Hitzewallungen	100 %	76 %
Libidoabnahme	46,7 %	8 %
Tieferwerden der Stimme	–	8 %
Alopezie	3,3 %	16 %
Gelenkschmerzen	33,3 %	–
Schlafstörungen	53,3 %	4 %

Die ovulations- und proliferationshemmende Wirkung der OH auf das Endometrium scheint auch für die Prävention der Endometriose eine Rolle zu spielen. Aus epidemiologischen Studien gibt es Belege dafür, daß die Endometriose bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, seltener auftritt [23]. Ein wesentlicher Vorteil der niedrig dosierten monophasischen Ovulationshemmer im Vergleich zu anderen Formen der medikamentösen Endometriose-Behandlung sind ihre zeitlich nicht begrenzte Einnahme sowie die ausgesprochen niedrigen Behandlungskosten.

Behandlung

Zum Einsatz können alle niedrig dosierten Ovulationshemmer kommen. In einer Studie von Vercellini et al. [24] wurden 57 Patientinnen mit laparoskopisch gesicherter Endometriose untersucht. Bis auf eine Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose war in den 3 Monaten vor Studienbeginn keine Behandlung erfolgt. Nach 6 Monaten niedrig dosierter Ovulationshemmer versus GnRH-Agonisten und nach einer Nachbeobachtung von 6 Monaten wurden Schmerz- und Befindlichkeitscores erhoben. Die Dysmenorrhoe war nach GnRH-Agonisten zu Behandlungsende aufgehoben, da alle Studienteilnehmerinnen eine Amenorrhoe entwickelt hatten. Bezüglich der Parameter Dyspareunie (Odd-Ratio (OR) 4,87; 95 % CI; 0,96–24,65) und zyklusunabhängige Schmerzen (OR 0,93; CI 0,25–3,53) fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Überraschenderweise fanden sich nach der sechsmonatigen Nachbeobachtung keinerlei Unterschiede mehr zwischen beiden Therapiearmen, weder bzgl. Dysmenorrhoe noch Dyspareunie oder zyklusunabhängige Schmerzen. Wenn auch mit Ovulationshemmern keine völlige Schmerzfreiheit erzielt werden konnte, so wurde eine deutliche Verringerung der Dysmenorrhoe erreicht.

Eine Verringerung der Rezidive insbesondere von ovariellen Endometriomen kann aber mit einer postoperativen Ovulationshemmer-Gabe nicht erreicht werden [25]. In einer prospektiv randomisierten Studie erhielten 33 Patientinnen postoperativ einen monophasischen Ovulationshemmer. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten fanden sich ein erneutes Endometrium nach Ovulationshemmer-Gabe und 2 in der Kontrollgruppe ohne signifikanten Unterschied.

Nebenwirkungen

Ovulationshemmer zeichnen sich vor allem durch ihre gute Verträglichkeit und geringe Nebenwirkungsrate aus. Wesentliche Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und Kopfschmerzen.

GnRH-Agonisten

Wirkweise

GnRH-Agonisten unterdrücken die Gonadotropinsekretion und folglich die ovarielle Östradiolsynthese. Initial bewirken die synthetischen GnRH-Agonisten einen Flare-up-Effekt durch Freisetzung der gonadotropen Hormone. Anschließend werden die gonadotropen Zellen durch eine Verringerung der GnRH-Rezeptoren und eine Dysregulation der intrazellulären Signalkaskade desensibilisiert [26].

Es gibt ein weites Spektrum von Wirksubstanzen (Tab. 3). Dazu zählen:

- Nafarelin
- Leuprorelin
- Buserelin
- Triptorelin
- Goserelin

Der ausgeprägt supprimierende Effekt der GnRH-Agonisten führt zu einer hypoöstrogenen Lage, die Therapie ist deshalb ohne simultanen hormonellen Ausgleich (Add-Back-Therapie) aufgrund ihrer Nebenwirkungen und Langzeitfolgen zeitlich limitiert.

Behandlung

Eine einzige Studie hat die GnRH-Agonisten mit Placebo verglichen [27]. Die Patienten in der GnRH-Agonisten-Gruppe wiesen eine signifikant bessere Schmerzreduktion auf. Nach 3 Behandlungsmonaten hatten 27 von 31 Patientinnen der Placebo-Gruppe die Studie wegen persistierender Beschwerden abgebrochen. Im Vergleich zu Danazol zeigt sich eine deutlich bessere Patientencompliance.

Die sinnvollste Behandlungsdauer ist ungeklärt. Hornstein et al. [28] zeigten in einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie an insgesamt 179 Patienten, daß zwischen einer Therapie mit Nafarelin über 6 Monate im Vergleich zu 3 Monaten keine Unterschiede in der Besserung der Beschwerdesymptomatik bestanden. In beiden Gruppen mußten während des Follow-ups 26% der Patienten nachtherapiert werden. Strittig ist der Effekt der GnRH-Agonisten-Therapie nach operativer Endometriose-Therapie. Nach 1 und 2 Jahren Nachbeobachtung waren Schmerzrezidive mit und ohne sechsmonatige Behandlung mit GnRH-Agonisten nicht unterschiedlich (13,1% vs. 21,4% bzw. 23,5% vs. 36,5%) [29]. Allerdings war das absolute schmerzfreie Intervall nach GnRH-Agonisten signifikant verlängert.

Nebenwirkungen

Hauptproblematik der Nebenwirkungen ist die signifikante Abnahme der Knochendichte. Unter der Behandlung muß ohne Ausgleich mit einer monatlichen Abnahme der Knochendichte um 1% gerechnet werden [30]. Weitere typische Erscheinungen des Östrogenmangels sind urogenitale Atrophie und vasomotorische Reaktionen im Sinne des klimakterischen Syndroms.

Add-Back-Therapie

Den durch den Östrogenmangel bedingten Nebenwirkungen kann man wirkungsvoll durch eine begleitende niedrig-dosierte Hormonsubstitution begegnen. Die Compliance der GnRH-Agonisten läßt sich dadurch deutlich steigern. In einer Cochrane-Analyse zeigte sich in 5 ausgewerteten Studien, daß sich die Add-Back-Therapie nicht nachteilig auf die Therapie der Endometriose auswirkt [19]. Die Wirkung des GnRH-Agonisten bleibt hierbei unbeeinflusst. Zur Add-Back-Therapie stehen Östrogen-Gestagen-Kombinationen und Tibolon zur Verfügung. Weitere Therapeutika der iatrogen induzierten Osteopenie können Gestagene als Monosubstanz oder Bisphosphonate sein, die jedoch einen geringen bzw. keinen Einfluß auf die klimakterischen Symptome entfalten. Medrogeston dagegen hat allein keinen positiven Effekt auf die Abnahme der Knochendichte [31].

In der medikamentösen Endometriose-Therapie hat sich der Hormonersatz in Form einer kontinuierlichen, niedrig

dosierte Östrogen-Gestagen-Kombination durchgesetzt. Standard sind 0,3 bis 0,625 mg konjugierte Östrogene und 5 mg Medroxyprogesteronacetat täglich [32] oder 1 mg Östradiol plus Gestagen kombiniert. Auch unter einer Add-Back-Therapie mit 2 mg Östradiol und 1 mg NETA sind die AFS-Scores mit und ohne Add-Back nicht unterschiedlich [33]. Unter Add-Back-Therapie kommt es zu einer signifikanten Verringerung der Hitzewallungen und zu einer Verbesserung der Libido. Eine alleinige Substitution mit Östrogenen ist aufgrund des Risikos einer Endometriumhyperplasie kontraindiziert.

In den verschiedenen Studien sind als Gestagenzusatz sowohl MPA [34] als auch Norethisteron [35, 36] verwendet worden.

Tibolon ist ein synthetisches Steroid mit schwacher östrogenen, gestagenen und androgenen Potenz. Auch Tibolon verringert die Abnahme der Knochendichte und mildert Hitzewallungen und Schweißausbrüche, ohne die Wirksamkeit der Endometriose-Behandlung zu beeinträchtigen [37, 38]. Es kann deshalb ebenfalls in der Add-Back-Therapie Verwendung finden, ist allerdings wesentlich teurer als eine Östrogen-Gestagen-Kombinationen.

Neue Therapiewege

GnRH-Antagonisten

Wirkweise

GnRH-Antagonisten erzielen eine sofortige Suppression der gonadotropen Zellen der Hypophyse im Sinne einer klassischen kompetitiven Rezeptorblockade [39]. Die Unterdrückung der Gonadotropine erfolgt bereits in den ersten Stunden nach Applikation ohne den bei GnRH-Agonisten bekannten Flare-up-Effekt.

Behandlung

In einer Pilotstudie haben Kúpker et al. [39] 19 Frauen mit einem GnRH-Antagonisten über 8 Wochen mit wöchentlicher Gabe von 3 mg behandelt. Alle Patientinnen waren während der Behandlung völlig beschwerdefrei. Die Second-look-Laparoskopie zeigte bei 70% der Patientinnen eine Regression der Endometriose.

Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen der GnRH-Antagonisten werden in erster Linie Kopfschmerzen und Blutungsstörungen genannt. Ein möglicher großer Vorteil gegenüber den GnRH-Agonisten liegt im Erhalt eines basalen Östrogenspiegels, sodaß meist auf eine Add-Back-Therapie verzichtet werden kann [39].

SERMs

Tamoxifen ist zur Therapie der Endometriose ungeeignet. Es konnte gezeigt werden, daß die Gabe von Tamoxifen zur Persistenz und zur Reaktivierung von Endometriosen beiträgt [40]. Für neuere SERMs, wie Raloxifen, liegen keine Daten bei Endometriose-Patientinnen vor.

Antigestagene

Wirkweise

Aus dieser Substanzgruppe liegen Erfahrungen mit Gestrinon und Mifepriston vor. Antigestagene hemmen die Ovation, induzieren einen relativen Östrogenmangel und hemmen die Proliferation. Ihre Wirkung ist durchaus der Wirkung der Gestagene vergleichbar.

Tabelle 3: GnRH-Agonisten

Substanz	Präparat	Dosierungen u. Applikation
Buserelin	Suprecur	3 x 2 Sprühstöße nasal
Nafarelin	Synarela	2 x 1 Sprühstoß nasal
Goserelin	Zoladex-Gyn	3,6 mg Implantat monatl. s. c.
Triptorelin	Decapeptyl Gyn	3,75 mg Depot monatl., s. c. oder i. m.
Leuprorelin	Enantone-Gyn	3,75 mg Depot monatl., i. m. oder s. c.
	Monats-Depot	

Behandlung

In 2 Studien wurde die Wirksamkeit von Gestrinon mit Danazol verglichen [41, 42]. Beide Substanzen scheinen in der Endometriose-Therapie vergleichbar effektiv zu sein. Unterschiede ergeben sich nur in der Nebenwirkungsrate. Im Vergleich zu GnRH-Agonisten zeigt sich auch unter Gestrinon 6 Monate nach Behandlung eine signifikante Reduktion in den Schmerz-Scores [43].

Nebenwirkungen

Gestrinon führt im Vergleich zu Danazol zu verstärkten androgenisierenden Nebenwirkungen (Hirsutismus OR 2,63; 95% CI 1,62–4,28). Eine Abnahme der Brustgröße und Muskelkrämpfe finden sich dagegen häufiger unter Danazol. Im Vergleich zu GnRH-Agonisten sind vasomotorische klimakterische Symptome weniger ausgeprägt [44].

Aromatasehemmer

Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, daß in Endometrioseherden die Aromatase überexprimiert vorliegt [45, 46]. Zum möglichen Einsatz von Aromatasehemmern existieren jedoch ausschließlich kasuistische Beiträge, bei einer postmenopausalen Patientin [47] und einer prämenopausalen Patientin im Z. n. Hysterektomie mit Scheidenstumpfendometriose [48]. Die problematische Gabe von Aromatasehemmern an prämenopausale Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch wird den möglichen Einsatz dieser Substanzen in der Endometriose-Therapie limitieren.

Selektive Progesteronrezeptormodulatoren

Abgeschlossene Studien zu selektiven Progesteronrezeptormodulatoren liegen noch nicht vor.

Schmerzmedikation

Eine suffiziente Schmerzmedikation ist insbesondere bei chronischen Endometriose-Patientinnen von zentraler Bedeutung. Hierzu darf man sich nicht ausschließlich auf den schmerzreduzierenden Effekt der eigentlichen medikamentösen Endometriose-Therapie konzentrieren, sondern muß auch die symptomatische Therapie einschließen.

Medikamentöse Endometriose-Therapie bei Kinderwunsch

Alleinige medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung der endometriosebedingten Infertilität sind enttäuschend. In 4 randomisierten kontrollierten Studien, die die Wirkung von Danazol [49, 50], MPA [50], GnRH-Agonisten [51] und Gestrinon [52] mit Placebo verglichen haben, konnte keine Steigerung der Schwangerschaftsraten durch die medikamentöse Therapie erreicht werden. Die medikamentöse Behandlung der Endometriose wird deshalb vorwiegend genutzt, um günstigere Voraussetzungen für eine spezifische Kinderwunschbehandlung zu schaffen.

Schlußfolgerung

Es steht keine kausale medikamentöse Therapie der Endometriose zur Verfügung. Die einzelnen Therapieformen weisen keine unterschiedliche Wirksamkeit auf, sondern unterscheiden sich in erster Linie in der Nebenwirkungsrate. Die medikamentöse Behandlung ist nur in wenigen Fällen kurativ.

Die Behandlung der Endometriose bleibt ein überwiegend individueller Ansatz, die wesentlich vom erwarteten Therapieziel beeinflusst wird. Für die Planung ist wesentlich, ob Beschwerdesymptomatik oder Kinderwunschbehand-

lung im Vordergrund stehen. Einen Schwerpunkt hat die medikamentöse Endometriose-Behandlung in der Erzielung möglichst langfristiger beschwerdefreier Intervalle, um den Patientinnen eine möglichst hohe Lebensqualität zu sichern.

Literatur:

1. Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989; 34: 41–6.
2. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 775–89.
3. Haney AF. Endometriosis-associated infertility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 791–812.
4. Prentice A, Ingamells S. Endometriosis and Infertility. *J Br Fert Soc* 1996; 1: 51–5.
5. Ebert AD. Endometriose. *Frauenärztliche Taschenbücher*. De Gruyter, Berlin-New York, 2003.
6. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59: 511–5.
7. Schindler AE. Kombiniertes chirurgisch-hormonelles Management der Endometriose. *Langzeit Follow-up*. *Zentralbl Gynäkol* 1999; 121: 325–9.
8. Schweppe K-W. Therapie der Endometriose unter Berücksichtigung der Aktivitätsgrade. *Gynäkologe* 2002; 35: 255–61.
9. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 591–7.
10. Evans A, Vollenhoven B, Healy D. Modern antioestrogens and the coming revolution in women's health care. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 334–40.
11. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 266–75.
12. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 740–5.
13. Schweppe K-W. Current place of progestins in the treatment of endometriosis-related complaints. *Gynecol Endocrinol* 2001; 6 (Suppl 15): 22–8.
14. Telimaa S, Poulakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 13–23.
15. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 396–401.
16. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485–8.
17. Matalliotakis I, Neonaki M, Zolindaki A, Hassan E, Georgoulis V, Koumantakis E. Changes in immunologic variables (TNF- α , sCD8 and sCD4) during danazol treatment in patients with endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42: 211–4.
18. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammataro FP, Amato G, Carella C, Izzo A, Panariello S. Depot leuporelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 523–6.
19. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford, Issue 1, 2003.
20. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1335–7.
21. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14: 2371–4.
22. Cirkel U, Ochs H, Schneider HP. A randomized, comparative trial of triptorelin depot (D-Trp6-LHRH) and danazol in the treatment of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59: 61–9.
23. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *Br Med J* 1993; 306: 182–4.
24. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotrophin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 75–9.
25. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 588–92.

26. Rody A, Kissler S, Greb RR, Kaufmann M, Kiesel L. Der klinische Einsatz von GnRH-Analoga in der Gynäkologie. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: R41–R64.
27. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril* 1990; 54: 419–27.
28. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL Jr, Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995; 63: 955–62.
29. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 672–7.
30. Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 475–85.
31. Sillem M, Parviz M, Woitge HW, Kiesel L, Ulrich U, von Holst T, Runnebaum B, Ziegler R, Seibel MJ. Add-back medrogestone does not prevent bone loss in premenopausal women treated with goserelin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 379–85.
32. Moghissi KS. Add-back therapy in the treatment of endometriosis: The North American experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (Suppl. 14): 14.
33. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 2000; 74: 534–9.
34. 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.
35. Surrey ES, Judd HL. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long acting GnRH agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomised trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 558–63.
36. Kiilholma P, Tulimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotrophin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 903–8.
37. 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.
38. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 40–5.
39. Küpker W, Felberbaum R, Malik E, Diedrich K. Medikamentöse Therapie der Endometriose mit GnRH-Antagonisten. *Gynäkologie* 2002; 35: 243–9.
40. Rose PG, Alvarez B, MacLennan GT. Exacerbation of endometriosis as a result of premenopausal tamoxifen exposure. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 507–8.
41. Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Viezzoli T, Arcaini L, Candiani GB. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 781–5.
42. Bromham DR, Booker MW, Rose GL, Wardle PG, Newton JR. A multicentre comparative study of gestrinone and danazol in the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 1995; 15: 188–94.
43. The Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus a gonadotropin releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomised, double-blind study. *Fertil Steril* 1996; 66: 911–9.
44. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, Oxford, 2003.*
45. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 413–8.
46. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 600–6.
47. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69: 709–13.
48. Ebert AD, Schweppe K-W, David M, Halis G, Lange J, Bouterfa H. Therapeutic use of the aromatase inhibitor letrozole in a premenopausal woman with endometriosis. II. *World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Abstract book: 33.*
49. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective, randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33: 179–83.
50. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 872–5.
51. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C, Candiani GB. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1345–50.
52. Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 1117–9.



Prof. Dr. med. Thomas Franz Strowitzki

Geboren 1959 in Saarbrücken. Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes Homburg/Saar, Promotion: 1984. 1984 Wissenschaftlicher Assistent Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes Homburg/Saar (komm. Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. G. Reck), danach an der Frauenklinik im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. H. Hepp). Seit 1990 Leiter des IVF-Labors und der Sterilitätstherapie. 1991 Gebietsarztanerkennung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Seit September 1991 Oberarzt der Frauenklinik im Klinikum Großhadern. Seit 1993 Leitender Oberarzt der Frauenklinik im Klinikum Großhadern.

1994 Ludwig-Fraenkel-Preis der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. 1995 Habilitation für das Fach Geburtshilfe und Frauenheilkunde.

Januar 1996 Verleihung der *Venia legendi* und des Titels „Privatdozent für Geburtshilfe und Frauenheilkunde“. 1998 C3-Professur für Gynäkologie und Geburtshilfe, LMU München. 1999 C3-Professur für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universität Heidelberg. Ärztl. Direktor der Abteilung 4.2 Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Frauenklinik, Universität Heidelberg

Mitgliedschaften: Seit 1985 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, seit 1990 American Society for Reproductive Medicine, seit 1990 European Society of Human Reproduction and Embryology, seit 1992 Int. Society of Gynecological Endocrinology, Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, seit 1994 Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, seit 2000 Deutsche Menopausegesellschaft, seit 1998 Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, seit 2000 Fachgutachter Weiterbildungsausschuß Fak. Weiterbildung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, BezirksÄK Nordbaden. Mitglied der Weiterbildungskommission der DGGG, Vorsitzender der Ethikkommission der Med. Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Reviewer für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, *Human Reproduction, Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, Gynecological Endocrinology, Dermatologie, Gynäkologie, European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Onkologie*. Herausgeber: Rubrik „Weiterbildung“ „Gynäkologie“, „Gynäkologische Endokrinologie“.

Forschungsschwerpunkte: Endometriale Differenzierung, PCOS, hormonelle Stimulation.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)