

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Operative und medikamentöse Therapie der Endometriose/Adenomyose

Schindler AE

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Österreich), 18-26

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 18-24

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Operative und medikamentöse Therapie der Endometriose/Adenomyose

A. E. Schindler

Kurzfassung: Endometriose ist eine der häufigsten gutartigen, proliferativen Erkrankungen der Frau. Die Therapie konzentriert sich auf drei Problemkreise: 1. Schmerzen (vor allem zyklusabhängige Beschwerden, aber auch zyklusunabhängige Beschwerden, Blasenbeschwerden und Darmbeschwerden), 2. Fertilitätsstörungen (gestörte Konzeption und erhöhte Abortrate), 3. Beeinträchtigung von Organen bzw. Organfunktionen (z. B. Ureterstenose, Darmstenose, Blasenwandinfiltration). Da die Endometriose eine progressive Erkrankung mit hoher Rezidivhäufigkeit ist und während der Funktion der Ovarien immer wieder neue Herde entstehen können, kommt der Therapie ein besonderer Stellenwert zu.

Für eine erfolgreiche Behandlung ist eine möglichst frühe Erkennung der Endometriose wichtig. Therapeutisch stehen operative Verfahren zur Verfügung, die zum Ziel haben, möglichst alle sichtbaren Endometriosegewebe zu entfernen und, falls Schwangerschaft erwünscht ist, fertilitäts- und organerhaltend zu operieren. Art und Umfang des operativen Vorgehens sind abhängig vom Befund.

Für die medikamentöse Behandlung steht eine Reihe von Substanzgruppen und Präparaten zur Verfügung. Dazu gehören: 1. Östrogen/Gestagen-Kombination (Pille), wenn möglich als Langzyklus, 2. Gestagene in kontinuierlicher Anwendung und mit dem Ziel, eine Amenorrhoe zu erreichen, um einen optimalen klinischen Effekt zu erzielen, 3. GnRH-Agonisten, die am

effektivsten zur Funktionsruhe der Ovarien führen und damit auf die Endometriose einwirken, wobei die durch den Östrogenentzug herbeigeführten Symptome durch eine sogenannte Add-back-Therapie kontrolliert werden können. Dies trifft auch für den Knochen-dichteverlust zu.

Man muss aber beachten, dass diese medikamentösen Therapieformen maximal eine Rückbildung der Endometriose bewirken können. Bei Beendigung der Behandlung (chirurgisch oder medikamentös) ist in ein bis mehreren Jahren mit Rezidiven oder neuen Endometrioseherden zu rechnen. Deshalb ist für die operative und medikamentöse Kontrolle der Endometriose ein individuelles Langzeittherapiekonzept zu erstellen. Eine Reihe von weiteren Substanzgruppen wird zurzeit klinisch untersucht.

Abstract: Operative and Medicinal Therapy of Endometriosis/Adenomyosis. Endometriosis is one of the most frequent, benign, proliferative diseases of the woman. The therapy concentrates on three problems: 1. Pain (mainly menstrual cycle dependent, but also menstrual cycle independent, bladder and bowel discomfort), 2. fertility disturbances (decreased conception rate and increased abortion rate), 3. impact on organ or organ function (i. e. ureter stenosis, bowel stenosis, bladder wall infiltration). Since endometriosis is a progressive disease with a high recurrence rate and during the time of ovarian func-

tion new lesions can develop, therefore, the medicinal therapy has a particular importance.

For successful treatment early diagnosis of endometriosis is important. For treatment surgical procedures are available which should aim to remove all visible endometriotic lesions and if pregnancy is desired all operative procedures should be organ- and fertility-preserving. Type and extend of operation depend upon the individual findings.

For medicinal treatment a number of drugs are available: 1. Estrogen/progestogen combination (pill) if possible as "long"-cycle, 2. progestogens continuously with the aim to accomplish amenorrhea, in order to obtain the optimal clinical effect, 3. GnRH-agonists, which are most effective to obtain quiescence of the ovaries and by this to reduce endometriosis, but lead by this to symptoms which can be alleviated by so called "add-back" therapy. This also avoids bone density loss.

One has to consider, that medicinal therapy leads at most to a regression of endometriosis. After the end of treatment (operative or medicinal) one has to realize that after one or several years recurrence and/or new endometriotic lesions can be encountered. Therefore, the operative and medicinal control of endometriosis has to follow an individual long-term therapy concept. A number of further substances are at present time experimentally under clinical investigation. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (2): 18–26.**

■ Einführung

Nachdem in einer vorhergehenden Ausgabe des Journals Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik abgehandelt worden waren [1], sollen jetzt die Möglichkeiten des differenzierten Einsatzes der operativen und medikamentösen Therapieformen der Endometriose dargelegt werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Endometriose eine progressive Erkrankung ist und eine hohe Rezidivhäufigkeit aufweist und die Neuentwicklung von Endometriose sich laufend vollziehen kann, solange eine funktionelle Aktivität der Ovarien (Östrogene) vorhanden ist und menstruationsartige Blutungen auftreten.

Bei der Therapie der Endometriose sind verschiedene Formen zu unterscheiden:

1. Symptomatische Behandlung, d. h. Schmerzbehandlung
2. Operative Behandlung
3. Medikamentöse Behandlung
4. Alternative Therapieformen

Diese verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten können einzeln oder in Kombination, simultan oder konsekutiv verwendet werden.

Korrespondenzadresse: Professor Dr. Adolf E. Schindler, Institut für Medizinische Forschung und Fortbildung, D-45122 Essen, Hufelandstraße 55, E-Mail: adolf.schindler@uni-due.de

Zu den Endometriose-Behandlungsoptionen gehören:

1. Chirurgische Verfahren

- a. Exzision (z. B. Nabel, Narbe)
- b. Laparoskopie bzw. Thorakoskopie
- c. Laparotomie

Ziel der operativen Verfahren ist die möglichst komplette Entfernung der sichtbaren Endometrioseherde.

2. Medikamentöse Therapie

- a. Östrogen/Gestagen-Kombinationen
- b. Gestagene
- c. GnRH-Agonisten
- d. Danazol
- e. Aromatasehemmer¹
- f. Cox-2-Hemmer¹
- g. Selektive Progesteronrezeptormodulatoren¹
- h. Östrogenrezeptor- β -Agonisten¹

¹ zurzeit in experimenteller bzw. klinischer Untersuchung

3. Weitere Therapieansätze

Dieser Bereich ist äußerst umfangreich und komplex. Dazu gehören Psychotherapie, Physiotherapie, Ernährungstherapie, Homöopathie, Phytotherapie, Entspannungsverfahren und Hypnosetherapie, Reflexzonen-therapie und Traditionelle Chinesische Medizin [2].

Es soll der Versuch unternommen werden, die verschiedenen Therapiemodalitäten (operativ/medikamentös) darzustellen und

ihren Einsatz einzeln oder in Kombination (simultan oder konsekutiv) je nach Endometriosebefund (peritoneale bzw. tiefinfiltrierende Endometriose, morphologisch aktiv oder inaktiv) im Hinblick auf die vorliegende Zielsetzung (Schmerzbehandlung bzw. Fertilitätsproblematik) bestmöglich anzuwenden.

Nach unserer Kenntnis gibt es keine Untersuchungen, die simultan operative und medikamentöse Therapieformen prospektiv und randomisiert verglichen haben. Die Therapieentscheidung muss der behandelnde Arzt mit der betroffenen Frau treffen. Diese individuelle Entscheidung hängt u. a. ab von dem Grad der vorliegenden Symptome, dem Umfang der Organbeteiligung, der reproduktionsmedizinischen Notwendigkeit (z. B. Kinderwunsch) und letztendlich auch von der Präferenz der aufgeklärten Patientin. Hinzu kommt, dass über ein Langzeitkonzept nachgedacht werden muss [3].

■ Operative Therapie der Endometriose

Folgende Endometrioseindikationen werden in Betracht gezogen:

1. Peritonealendometriose inkl. Ovarendometriose
2. Tief infiltrierende Endometriose
3. Ektope Endometriose
 - a. Narben (Sectionarbe, Episiotomie)
 - b. Nabelendometriose, Inguinalendometriose
 - c. Pleura bzw. Lungenendometriose
4. Adenomyose

Operative Therapie der peritonealen Endometriose/Ovarendometriose

Bei dieser Form der Endometriose befinden sich die Endometrioseherde oberflächlich auf dem Peritoneum, potenziell im gesamten Bauchraum (z. B. auch Zwerchfellkuppeln) oder Ovar. Dabei ist die Exzision/Exstirpation, die Koagulation (mono- oder bipolar) oder die Zerstörung des Endometriosegewebes durch Laserbehandlung vorzunehmen. Dies ist von der Lokalisation der Endometriose, der Ausdehnung, der technischen Ausstattung und dem Können des jeweiligen Operateurs abhängig.

So konnte gezeigt werden, dass die laparoskopische Exzision der Endometriose effektiver als Placebo ist, um Schmerzen zu beheben oder zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Der Placeboeffekt liegt bei 30 % und ist stadiumabhängig. Keine Verbesserung durch die Operation hatten 20 % [4].

Bei der ovariellen Endometriose können die oberflächlich gelegenen Herde ebenfalls abgetragen werden bzw. thermisch zerstört werden. Die Ovarendometriose in Form des Endometrioms erfordert die Exstirpation als optimale Therapieform. Punktion des Endometrioms ist ineffektiv. Um den Ovargewebsverlust (ovarielle Reserve) möglichst günstig zu gestalten, ist die Eröffnung des Endometrioms, die Entleerung des Inhalts und Laserkoagulation der Endometrioseherde vorgeschlagen worden. Die Rezidivrate ist verglichen mit der Gesamtextirpation höher (18,4 % versus 6,4) [5].

Die vollständige Exstirpation des Ovarendometrioms hat neben dem geringen Rezidivrisiko (OR 0,41, 95 % KI, 0,18–0,43) auch eine Verminderung erneuter Beschwerden wie Dysmenorrhoe (OR 0,15, 95 % KI, 0,06–0,38) und Dyspareunie (OR 0,08, 95 % KI, 0,01–0,51) zur Folge. Auch die Zahl weiterer chirurgischer Eingriffe ist vermindert (OR 0,21, 95 % KI, 0,05–0,70) [6].

Es muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass Endometriomexstirpation zu einer Verminderung der ovariellen Reserve führen kann. Dies muss besonders bei Endometriomrezidiv und bestehendem Kinderwunsch berücksichtigt werden.

Um eine Schmerzausschaltung bzw. -reduzierung zu bewirken, kann unabhängig von Endometriosebefall entweder (1) eine präsakrale Nervenresektion (PSN) oder (2) eine laparoskopische uterine Nervenabtragung (LUNA) vorgenommen werden. Bei einem Vergleich beider Verfahren nach 12 Monaten war PSN effektiver als LUNA (OR 0,10, 95 % KI, 0,03–0,32) [7].

Bezogen auf die Fertilität ist bei einer operativen Entfernung der Endometrioseherde eine Verbesserung der Fekundabilität berichtet worden. So stieg die Fekundabilität, die bei minimaler und milder Endometriose 0,03 betrug, nach der operativen Sanierung auf 0,47 an [8].

Operative Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose

Je nach Lokalisation und Größe des Befundes sind umfangreiche (teils interdisziplinäre) operative Eingriffe erforderlich. Deshalb sollen nach Chapron [8] folgende Voraussetzungen gegeben sein:

1. Schmerz- oder Organ-beeinträchtigende Herde sollten operiert werden.
2. Die Patientinnen müssen umfangreich aufgeklärt werden (funktionelle Resultate, Komplikationsrisiko, Rezidivmöglichkeiten usw.).
3. Gesamtexzision der Veränderungen nach Möglichkeit in einem Eingriff.
4. Diagnose und chirurgisch optimale Behandlung erfordern eine multidisziplinäre Zusammenarbeit.
5. Die schwierigen Eingriffe sollten in einem Zentrum erfolgen.

Dabei kann es notwendig werden, Sakrouterinligamente zu rezessieren, Ureterolyse, ggf. Ureterresektion, vorzunehmen, Blasenteilresektion, Sigma- bzw. Rektumresektionen durchzuführen, ebenso andere Darmresektionen und Appendektomie. Der Erfolg ist von der Qualität des Eingriffs abhängig. Ein komplette chirurgische Behandlung der tiefinfiltrierenden Endometriose mit Darmbeteiligung ergibt nach Chapron in 86 % ein zufriedenstellendes Ergebnis. Als Komplikationen werden Darmfisteln in 3–5 % und Blasenentleerungsschwierigkeiten angegeben [9]. Keckstein berichtete 2006 über eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik in 95 %, die Sexualität war bei 75 % verbessert und bei Sterilitätspatientinnen lag die Schwangerschaftsrate bei 55 % [10]. Die 4-Jahres-Rezidivrate wurde von Busacca et al. für eine solitäre tiefe Endometriose (Fallzahl 1106) mit 30,6 % angegeben [11]. Je höher der posttherapeutische AFS-Score ist, desto kürzer ist das rezidivfreie

Intervall [12]. Frauen mit Resektion der rektovaginalen Endometriose haben eine bessere Lebensqualität 12 Monate nach der Operation. Nach 12 Monaten berichteten noch 62 % über einen guten Verlauf [12].

Tief infiltrierende Endometriose und Kinderwunsch

Dafür ist die komplette Resektion der Endometrioseherde erforderlich. Dies muss aber fertilitätserhaltend geschehen. Es besteht in diesen Fällen keine Indikation für eine medikamentöse suppressive Therapie. Bei Anwendung von Maßnahmen der assistierenden Reproduktion ist eine Endometrioseprogression möglich, wenn es zu keiner ausgetragenen Schwangerschaft kommt.

Operative Therapie der Adenomyose

Bei der operativen Behandlung ist grundsätzlich zu unterscheiden, ob es sich um eine diffuse Adenomyose oder ein Adenomyom handelt. Für die diffuse Adenomyose ist eigentlich die Hysterektomie die operative Therapie der Wahl. Dies kommt natürlich bei Vorliegen von Kinderwunsch primär nicht in Frage. In diesen Fällen wäre eine Behandlung mit GnRH-Agonisten angezeigt, um die Rückbildung der Adenomyose zu bewirken (was ultraschallmäßig kontrolliert werden sollte), um dann gezielt eine Konzeption mit oder ohne reproduktionsmedizinische Maßnahmen anzustreben. Kürzlich ist von japanischer Seite zur Uteruserhaltung bei diffuser Adenomyose die sogenannte 3-Lappen-Technik propagiert worden. Inwieweit dies erfolgreich bei Frauen mit Kinderwunsch anwendbar ist, bedarf entsprechender Untersuchungen.

Bei Adenomyom ist die Exstirpation mit Erhaltung des Uterus möglich. Eine eigentliche Trennschicht (Kapsel) ist nicht vorhanden und es muss mit starken Blutungen gerechnet werden. Unsererseits wird in diesen Fällen, wie beim Myom, eine GnRH-Agonisten-Vorbehandlung vorgenommen, was nach unserer Erfahrung eine adäquate uteruserhaltende Operation ermöglicht.

■ Medikamentöse Therapie der Endometriose

Die Anwendung der verschiedenen medikamentösen Therapieformen zur Behandlung der Endometriose kann folgendermaßen eingeteilt werden:

1. Primärbehandlung (Kurz- und Langzeit) für Schmerzbehandlung
2. Postoperative Behandlung (Kurz- und Langzeit)
3. Rezidivbehandlung (Kurz- und Langzeit)

Dabei ist prinzipiell eine symptomatische Behandlung (Schmerz) von einer endometriosebezogenen Behandlung zu unterscheiden, die direkt oder indirekt auf die Endometriose einwirkt.

Symptomatische medikamentöse Therapie der Endometriose

Dabei geht es um die Behebung bzw. Verminderung von Beschwerden, die durch Endometriose verursacht werden. Hierbei handelt es sich um nicht steroidale Antiphlogistika als Schmerz-

Tabelle 1: Behandlung von endometriosebedingten Beschwerden mit der Pille (0,02 mg EE und 0,51 mg Desogestrel) [14]

Symptom	Ausgangswert	Unter Pille nach 6 Monaten	6 Monate nach Pille
Dysmenorrhoe	8,0 ± 1,9	3,7 ± 2,1	7,4 ± 1,7
Dyspareunie	6,3 ± 3,3	3,9 ± 2,9	5,6 ± 2,7
Nichtzyklische Unterbauchschmerzen	4,2 ± 3,0	1,9 ± 2,5	3,6 ± 2,6
Signifikanz		p < 0,01	

mittel (z. B. Acetylsalicylsäure, Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen) und zyklisch verwendete hormonale Kontrazeptiva als Einphasenpräparate. Diese führen aber nicht zu einer Reduzierung der eigentlichen Endometrioseherde und schützen auch nicht vor einer Neuentwicklung von Endometriose.

Indirekte und direkte Einwirkung auf die Endometrioseläsionen wird durch folgende Medikamente bzw. Substanzgruppen bewirkt:

1. Einphasenpräparate (Östrogen/Gestagen-Kombination) in Form des „Lang“-Zyklus
2. Gestagene
3. GnRH-Agonisten
4. Danazol (in Deutschland nicht mehr auf dem Markt)

Noch im Experimentalstadium oder in klinischer Untersuchung sind folgende Substanzgruppen:

1. GnRH-Antagonisten
2. Aromatasehemmer
3. Cox-2-Hemmer
4. Selektive Progesteronrezeptormodulatoren
5. Östrogenrezeptor-β-Agonisten

Östrogen/Gestagen-Kombination

Die von Kistner 1959 initiierte Östrogen/Gestagen-Kombinationsbehandlung wurde kontinuierlich mit steigenden Dosen durchgeführt (im Sinne einer Pseudogravidität). Das Endometrium, aber auch die Endometriose werden dabei dezidualisiert und später erfolgt Degeneration und Regression. Wegen der häufigen Nebenwirkungen (Ödeme, Durchbruchblutungen, Gewichtszunahme usw.) kam es zu einer hohen Therapieabbruchrate und deshalb wurde diese Behandlungsform zunächst wieder verworfen. Ohne Zweifel hatte aber eine solche Behandlung eine gute Wirkung auf die Endometriose-assoziierten Beschwerden von 60 bis über 90 % [13]. Vercellini et al. haben neuerdings von einer Behandlung von Endometriose-schmerzen mit einer Pille (0,02 mg EE/0,15 mg Desogestrel) berichtet, wobei ein deutlicher Effekt auf verschiedene Schmerzmöglichkeiten untersucht wurde. Man sieht (Tab. 1) zum einen die klinische Wirkung, aber zum anderen das Wiederauftreten bzw. Stärkerwerden der Symptome 6 Monate nach Absetzen der Pille [14].

Unter dem Gesichtspunkt Schmerzbehandlung bei Endometriose sollte die kontinuierliche Anwendung einer Östrogen/Gestagen-Kombination für endometriosebedingt wiederkehrende Dysmenorrhoe bei fehlendem Effekt der zyklischen Anwendung erfolgen. Untersuchungen zu histomorphologischen Effekten der zyklischen bzw. kontinuierlichen Anwendung der Einphasenpräparate fehlen jedoch.

Tabelle 2: Gestagenmonopräparate zur Behandlung der Endometriose

Progesteronderivate	Dydrogesteron Medrogeston
17α-Hydroxyprogesteronderivate	Medroxyprogesteronacetat Cyproteronacetat Chlormadinonacetat
19-Nortestosteronderivate	Norethisteronacetat Levonorgestrel (Minipille, Mirena®) Desogestrel (Minipille)

Tabelle 3: Prinzipien der Gestagenbehandlung der Endometriose

Wirkungsweise	Länge der Behandlung	Nebenwirkungen	Art der Anwendung
Funktionelle Ovarruhe	Kontinuierliche	Gewichtszunahme	Oral
Sekretorisch-deziduale Umwandlung mit Regression	Langzeitbehandlung	Blutungsprobleme	Parenteral
Milieuverbesserung		Akne bei 19-Nortestosteronpräparaten	

Gestagene

Um Schmerzen, aber auch die Größe der Endometrioseherde günstig zu beeinflussen, ist grundsätzlich eine kontinuierliche Anwendung vorzunehmen, wobei die Dosierung des gewählten Gestagens individuell so gestaltet werden sollte, dass es zu einer Amenorrhoe kommt. In Tabelle 2 sind die Gestagene angegeben, die bei Endometriose verwendet wurden.

Ziele bei der Behandlung der Endometriose mit Gestagenen sind:

1. Behandlung der Symptomatik
2. Erzielung einer Regression bzw. Status quo der Endometriose
3. Vermeidung von
 - a. Progression
 - b. Neuauftreten von Endometrioseherden
4. Mitbehandlung anderer klinischer Probleme
 - a. Androgenisierungserscheinungen (Akne, Hirsutismus, Alopezie)
 - b. Myome
 - c. Blutungsstörungen (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)

Die Behandlung mit Gestagenen kann oral und parenteral (i.m., s.c., intrauterin) erfolgen. Die Gestagene wirken über verschiedene Mechanismen. Dazu gehören:

1. Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse und damit Blockade der Ovarfunktion (im optimalen Fall = Amenorrhoe)
2. Vermeidung der Implantation
3. Direkte sekretorisch-deziduale Wirkung mit Regression der Endometriose (dies kann durch einen Defekt der 17α-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II beeinträchtigt werden), sodass die Wirkung auf die Umwandlung von Östradiol zu Östron in der Endometriosezelle beeinträchtigt ist. Dabei ist die Östradiolproduktion in der Endometriosezelle durch eine zelluläre Aromataseaktivität erhöht.
4. Entzündungshemmend
5. Senkung der Makrophagenzahl und -aktivität

Eine Übersicht über die Prinzipien der Gestagenbehandlung der Endometriose ist in Tabelle 3 wiedergegeben. In Tabelle 4

Tabelle 4: Behandlung der Endometriose mit Gestagenen

1. Orale 17 α -Hydroxyprogesteronderivate		
Gestagen	Präparat	Dosierung
Medroxyprogesteron-acetat	Clinovir®	30–100 mg tgl.
Cyproteronacetat	Androcur®	10–100 mg tgl.
Medrogeston	Prothil®	25–75 mg tgl.
2. Orale 19-Nortestosteronpräparate		
Norethisteronacetat	Norethisteronacetat Jenapharm®	10 mg tgl.
Desogestrel	Cerazette®	0,075–0,150 mg tgl.
3. Parenterale Gestagenpräparate		
Medroxyprogesteron-acetat	Depot-Clinovir®	159 mg i.m. alle 3 Monate
Cyproteronacetat	Androcur-Depot®	300 mg alle 4 Wochen
Etenogestrel	Implanon®	68 mg s.c. // Implantation alle 3 Jahre
Levonorgestrel	Mirena®	20 μ g/Tag intrauterin // alle 5 Jahre

sind die Gestagene, die für die Behandlung der Endometriose eingesetzt wurden, mit Handelsnamen und Dosierungsangaben aufgeführt. Beispiele für die Effektivität von einigen Gestagenen bei der Behandlung der Endometriose sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Bezogen auf die Veränderung der Endometrioseherde, kontrolliert durch Laparoskopie, ergaben sich unter 6-monatiger Behandlung mit 2 mg Dienogest die in Tabelle 6 zusammengefassten Daten [16].

Die Rate und der Zeitpunkt des Wiederauftretens von Beschwerden stehen in Beziehung zur verwendeten Gestagendosis, wie dies für Medrogeston gezeigt wurde [17]. Das Wiederauftreten von Symptomen nach 4 Jahren lag bei 25 mg Medrogeston bei 60 % und bei Anwendung von 75 mg Medrogeston bei 40 %.

Für die postoperative Nachbehandlung mit Gestagenen ergaben sich bessere Schmerzfreiheit und eine eindeutige Reduzierung der Endometriose bei laparoskopischer Kontrolle verglichen mit Placebo [18].

Mit einer randomisierten Vergleichsstudie von niedrig dosierten Gestagenen mit einer niedrig dosierten Ethinylestradiol (EE)/Cyproteronacetat (CPA)- Kombination (0,01 mg EE/3 mg CPA) ergab sich nach 12 Monaten für Dysmenorrhoe, nicht zyklusabhängige Schmerzen und Dysschezie Folgendes:

- Östrogen/Gestagen-Präparat: Behandlungserfolg 62 %
- Nur-Gestagen-Präparat: Behandlungserfolg 72 % [19]

Die Schlussfolgerung der Autoren war: Gestagene kontinuierlich sind eine effektive, kostengünstige Therapieform der ersten Wahl und eine Alternative zu wiederholten Operationen, wenn kein Kinderwunsch besteht. Als besondere Form der Gestagenbehandlung der Endometriose hat sich in den letzten Jahren die Anwendung von Mirena® herausgestellt. Durch die intrauterine Freisetzung von Levonorgestrel mit hoher Konzentration im Uterus und kleinen Becken verglichen mit den Spiegeln im peripheren Blut konnten die Symptome der Endometriose ver-

Tabelle 5: Effektivität von Gestagenen bei der Behandlung von endometriosebedingten Beschwerden [15]

Gestagen	Art der Behandlung	Schmerzaufhebung	
		n	%
Cyproteronacetat	10 mg tgl. x 20 Tage/ Zyklus für 6 Monate	7/7	100
	12,5 mg tgl. für 6 Monate	34/45	75
Medroxyprogesteronacetat	50 mg tgl. für 3 Monate	35/40	87
	150 mg i.m./3 Monate für 12 Monate	36/40	90
Dienogest	2 mg für 6 Monate	18/29	62
		88/101	87
		88/97	91
		18/35	52
Norethisteronacetat	5–20 mg tgl. für 6 Monate	48/52	92
	10 mg tgl. für 6 Monate	46/48	96
Lynestrenol	10 mg tgl. für 6 Monate	11/22	50
Levonorgestrel	20 μ g tgl. intrauterin für 12 Monate	12/20	60
		11/11	100

Tabelle 6: Laparoskopisch kontrollierte Veränderung der Endometrioseherde unter 6-monatiger Behandlung mit 2 mg Dienogest [16]

Veränderungen der Endometrioseherde	Dienogestbehandlung 2 mg tgl. für 6 Monate	
	n	%
Nicht mehr nachweisbar	65	65,0
Teilweise zurückgebildet	20	20,0
Unbeeinflusst	16	15,0
Gesamt	101	100,0

bessert und die Herde regressiv gestaltet werden [20, 21]. Auch bei postoperativer Anwendung nach laparoskopischer Therapie der Endometriose werden das Rezidivrisiko und das Auftreten von Dysmenorrhoe mit Mirena® signifikant reduziert [22]. Die vorhandenen Daten sprechen dafür, dass eine kontinuierliche Gestagenbehandlung eine effektive Therapie der Endometriose-assoziierten Schmerzsymptomatik ist. Alleinige zyklische Gestagenbehandlung ist nicht wirksam. Der optimale Gestageneffekt bei der Behandlung der Endometriose wird erreicht, wenn eine anhaltende Amenorrhoe erzielt wird. Gestagene sind somit eine therapeutische Möglichkeit der Langzeitbehandlung der Endometriose und der damit verbundenen Beschwerden.

Dabei ist die Zielsetzung:

1. Kontrolle der vorhandenen Endometrioseherde
2. Vermeidung neuer Endometrioseherde
3. Behandlung der Symptomatik
4. Kontrazeption ist gegeben
5. Je nach Gestagen sind Zusatzwirkungen erzielbar, z. B. antiandrogener Effekt

Es handelt sich somit um eine kostengünstige Behandlungsform.

GnRH-Agonisten

Bisher sind die in Tabelle 7 zusammengefassten GnRH-Agonisten zur klinischen Anwendung gekommen. Der Hauptwirkungsmechanismus besteht in der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse und damit in der sicheren und konstanten Senkung des Serum-Östradiol-Spiegels, wie

Tabelle 7: GnRH-Agonisten für die Therapie der Endometriose

GnRH-Agonist	Position 6	Position 10	Art der Applikation	Dosis
Natürliches GnRH	Gly	Gly-NH2	i.v.; sc	Variabel entsprechend der Indikation
Leuprorelin-acetat (Enantone)	D-Leu	NH-Ethylamid	sc; i.m.	1 mg tgl. 3,75 mg/Monat 11,25 mg/3 Monate
Goserelin (Zoladex)	D-Ser	Aza-Gly	sc (Implantat)	3,6 mg/Monat
Tryptorelin (Decapeptyl)	D-Trp	-	sc; i.m.	3,75 mg/Monat
Buserelin (Suprecur)	D-Ser	NH-Ethylamid	intranasal; sc	900 mg tgl.
Navarelin (Synarela)	D-Naphthylamin	-	intranasal	400–800 mg tgl.

Tabelle 8: Behandlungsergebnisse mit GnRH-Agonisten

Autor	GnRH-Agonist	Subjektiver Erfolg (%)	Objektiver Erfolg (%)
Henzl et al. 1988	Nafarelin	79	79
Shaw 1990	Goserelin	80	93
Frentz u. Schweppe 1990	Buserelin	85	69
Zorn et al. 1990	Triptorelin	87	68
Schindler 1999	Leuprorelin	90	84

in Abbildung 1 wiedergegeben. Dies führt nach den ersten 4 Wochen in den allermeisten Fällen zu einer Amenorrhoe. Dadurch können typische klimakterische Symptome ausgelöst werden, was das Wesentlichste am Nebenwirkungsspektrum der GnRH-Agonisten ist. Bei der Langzeitbehandlung kann der durch Östrogenmangel bedingte Knochendichteverlust mittels einer sogenannten Add-back-Behandlung ausgeglichen werden, ohne die Effektivität auf die Endometriosebehandlung messbar zu beeinflussen.

Für die Add-back-Behandlung kommen infrage:

1. Gestagene
2. Östrogen/Gestagen-Kombination (Präparate für die Hormonsubstitution im Klimakterium) und Tibolon

Einige Behandlungsergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Für die postoperative GnRH-Agonisten-Behandlung hat sich ein günstiger Effekt auf das Wiederauftreten von Beschwerden zeigen lassen [23]. Mit einigen Untersuchungen wurde gezeigt, dass bei gering und mäßig ausgeprägter Endometriose der therapeutische Effekt der GnRH-Agonisten größer ist (z. B. Atrophieverteilung, Drüsenfläche, Cytoplasmafläche, Stromaausdehnung usw.) als bei schweren Endometrioseformen. Damit wird die Forderung nach einer möglichst frühen und umfangreichen Therapie unterstrichen [13]. Bedeutsam ist, dass im Bereich der Reproduktionsmedizin eine längere GnRH-Vorbehandlung (2–7 Monate) zur wesentlichen Verbesserung der Schwangerschaftsrate bei ART-Maßnahme führt [24, 25]. Weiterhin wurde bei Frauen mit Endometriose gezeigt, dass vor Maßnahmen der ART eine 6-monatige Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten die klinische Schwangerschaftsrate erhöht [26, 27]. Bei mäßigen und schweren Endometriose-assoziierten Fertilitätsstörungen ist die Kombination von operativer La-

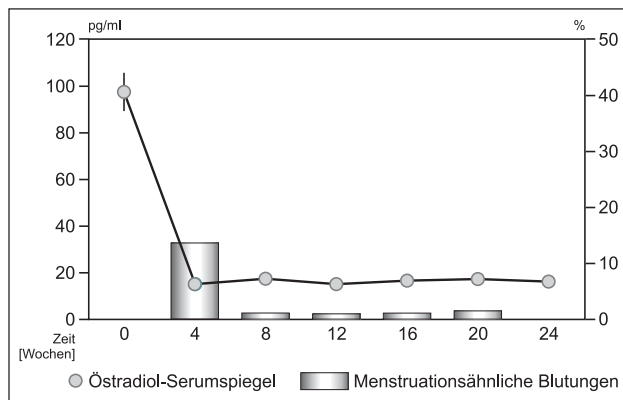


Abbildung 1: Östradiol-Serumspiegel und menstruationsartige Blutungen während der 24-wöchigen Behandlung mit Leuprorelinacetat-Depot (n = 161 vollständige Beobachtungen): eigene, unveröffentlichte Ergebnisse

paroskopie zusammen mit einer GnRH-Agonisten-Behandlung die Therapie der Wahl [28]. Weiterhin wird empfohlen, vor Maßnahmen der assistierten Reproduktion bei Frauen mit Endometriose eine Behandlung mit GnRH-Agonisten über 3–6 Monate vorzunehmen [28].

In einer Cochrane-Analyse konnte gezeigt werden, dass die Rate der Lebendgeburten pro Frau signifikant höher bei den Frauen war, die mit GnRH-Agonisten behandelt wurden, verglichen mit Kontrollen (RR 9,19, 95 % KI, 1,8–78,2). Die klinische Schwangerschaftsrate pro Frau war ebenfalls signifikant erhöht (RR 4,28, 95 % KI, 2,00–9,15). Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass die Anwendung von GnRH-Agonisten für 3–6 Monate vor IVF und ICSI bei Frauen mit Endometriose die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Schwangerschaft um das 4-Fache erhöht [29]. Diese Art der Behandlung wird durch die Anwendung des 3-Monats-Präparates (Trenantone®) nicht nur vereinfacht, sondern auch kostengünstiger gestaltet.

Die Erfahrungen mit GnRH-Agonisten bei Frauen mit Endometriosebehandlung können folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. Frühe Endometriosestadien sind immunologisch und metabolisch aktiver als die Spätstadien.
2. Die frühen Stadien reagieren besser auf eine Hormontherapie (z. B. mit GnRH-Agonisten) als die fortgeschrittenen.
3. Die absolute Rezidivrate und die rezidivfreie Zeit sind für die Frühstadien deutlich niedriger bzw. länger als für die Spätstadien.
4. Die konsequente Behandlung minimaler und leichter Endometriose fördert die Fertilität als spontane Konzeption oder nach Stimulation.
5. Das aktive frühe Angehen der Frühstadien ist als beste Prävention der endometriosebedingten Sterilität anzusehen. Die optimale Langzeitstrategie zum Management der Patientin mit Rezidiv ist die Optimierung der Primärtherapie!
6. Symptomfreiheit, verzögertes Rezidiv und Erfüllung des Kinderwunsches führen zur Steigerung der Lebensqualität.

Es ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- GnRH-Agonistenbehandlung ist zurzeit die effektivste medikamentöse Therapieform, um Endometriose-assoziierte Schmerzen zu behandeln.

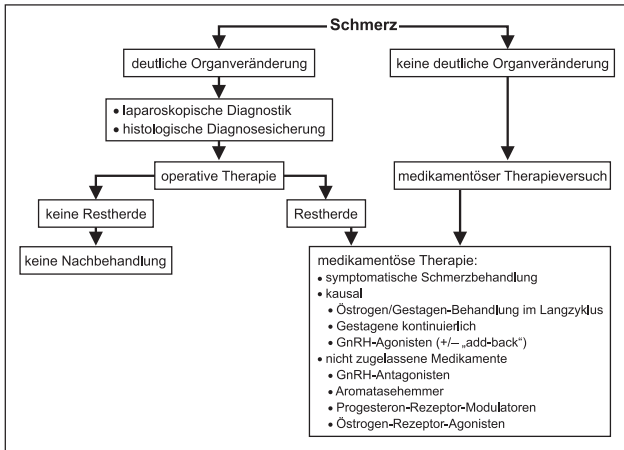


Abbildung 2: Algorithmus bei endometriosebedingter Schmerzsymptomatik

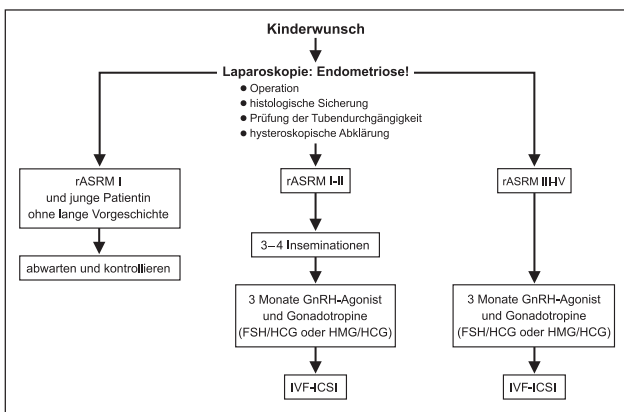


Abbildung 3: Algorithmus bei Sterilität und Kinderwunsch (IVF = In-vitro-Fertilisation; ICSI = Intrazytoplasmatische Spermieninjektion)

- Niedrig dosierte Add-back-Therapie minimiert die Nebenwirkungen der Langzeit-GnRH-Behandlung, ohne den therapeutischen Effekt zu gefährden.
- Insgesamt scheinen die GnRH-Agonisten die Fertilitätschancen zu verbessern, besonders bei den schweren Formen der Endometriose in Verbindung mit modernen Methoden der Reproduktionsmedizin.
- Die medikamentöse Therapie der Endometriose hat eine Schlüsselstellung bei der Behandlung Endometriose-assoziiierter Beschwerden, der Krankheitsprogression und der Rezidivrate.
- Medikamentöse Therapien können effektiv die Endometriose-assoziierte Schmerzproblematik beeinflussen bzw. beheben.
- Medikamentöse Therapie kann zur Erhaltung und Wiederherstellung der Fertilität beitragen.

Da Danazol in Deutschland nicht mehr verfügbar ist, wurden dazu keine Ausführungen gemacht.

Eine umfassende Darstellung aller Aspekte der Endometriose ist im Internet unter www.cme-bits.de nachzulesen bzw. nachzuarbeiten.

Zukünftig werden weitere Medikamente zur Behandlung der Endometriose verfügbar werden. Dazu gehören:

1. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (z. B. Raloxifen)
2. Aromatasehemmer (z. B. Letrozol, Aromasin, Arimidex)
3. Progesteronrezeptorantagonisten (z. B. Onapriston)

4. Progesteronrezeptormodulatoren (z. B. RU486)
5. Cox-2-Hemmer

Zusammenfassend wird für die Schmerzsymptomatik, die durch Endometriose bedingt wird, der in Abbildung 2 dargestellte Algorithmus vorgeschlagen; bei Kinderwunsch ist der entsprechende Algorithmus in Abbildung 3 dargestellt.

Literatur:

1. Schindler AE. Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose. J Fertil Repr 2007; 17: 22-7.
2. Becherer E, Schindler AE. Endometriose. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 2002.
3. Farquhar CM. Endometriosis. Brit Med J 2007; 334: 249-53.
4. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2004; 82: 878-84.
5. Vercellini P, Chapron C, de Giorgi O, Consoni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 606-10.
6. Hart R, Hickey M, Maverris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD 00 49 92.
7. Latthe PM, Proctor ML, Farquhar CM, Johnson N, Khan KS. Surgical interruption of pelvic nerve pathways in dysmenorrhea: A systematic review of effectiveness. Acta Obstet Gynaecol Scand 2007; 86: 4-15.
8. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal and mild endometriosis. N Engl J Med 1997; 337: 217-22.
9. Chapron C. Management of deep endometriosis. WES E-Journal 2007; 3-6.
10. Keckstein J. Operative Therapie der Endometriose. Kongress der DGGG, Berlin, 21.09.2006.
11. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M, Vignali M, Bertullesi C, Oggioni G, Parazzini F. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep ovarian and pelvic endometriosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 426-32.
12. Milsom I. Endometriosis and its effect on quality of life. 6th Congress European Society of Gynecology, Helsinki, 02.06.2005.
13. Schindler AE. Kombiniertes chirurgisch-hormonelles Management der Endometriose. Langzeit-Follow-up. Zbl Gynaekol 1999; 121: 325-9.
14. Vercellini P, Trespedi L, Colombo A, Vendola N, Merdino M, Crosignani PG. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low dose contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 1993; 60: 75-9.
15. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. Hum Reprod Update 2003; 9: 387-96.
16. Moore C, Köhler G, Müller A. The treatment of endometriosis with dienogest. Drugs Today 1999; 35 (Suppl C): 41-52.
17. Hippach M, Schweppe KW. Effektivität und Indikation der hochdosierten Gestagen-therapie bei Endometriose. Geburtshilfe Frauenheilkd 2003; 125: 6.
18. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate for the treatment of endome-

Prof. Dr. Adolf E. Schindler

1962 Staatsexamen und Promotion, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt. 1964-1966 Senior Research Fellow Ford Foundation Universität Washington, Seattle/Washington/USA. 1966-1969 Assistenzarzt Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe und Forschung in gynäkol. und geburtshilfl. Endokrinologie SW. Med. School Dallas/TX/USA. 1971 Habilitation „Steroide im Fruchtwasser“, Privatdozent Universität Tübingen. 1979 Professor Universitätsfrauenklinik Tübingen. 1986-2002 Direktor Abt. Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinikum Essen. 1986-2002 geschäftsführender Direktor Zentrum für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Essen. 1997-2002 Direktor Abt. Geburtshilfe und perinatale Medizin, Universitätsklinikum Essen. Ab 2002 Direktor Institut für Medizinische Forschung und Fortbildung, Essen.



Auszeichnungen: Lynch Memorial Award Pacific Coast, Obstetrical and Gynecological Society 1965, Frederick Purdue Award, American College of Obstetricians and Gynecologists 1967, Vesalius-Medaille der Stadt Augsburg 1978. Herausgeber oder Mitglied bei zahlreichen wissenschaftlichen Zeitschriften. Autor und Koautor von mehr als 500 Publikationen in nationalen und internationalen wissenschaftlichen Zeitschriften. Mitglied in mehr als 20 nationalen und internationalen Gesellschaften. Präsident bzw. Vorstandsmitglied in 6 nationalen und internationalen Gesellschaften bzw. Stiftungen sowie mehrere Ehrenmitgliedschaften bei in- und ausländischen medizinischen Gesellschaften.

- triosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 363–71.
19. Vercellini P, Pietropaolo G, de Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestin combination versus low dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005; 84: 1375–87.
20. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485–8.
21. Lockhat FB, Emenbolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of the symptomatic treatment of endometriosis on the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19: 179–84.
22. Vercellini P, Frontino G, de Giorgio O, Anni G, Zarina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305–9.
23. Hornstein MD, Hennings R, Yuspe AA, Heinrichs WL. Use of navarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 860–4.
24. Nakamura K, Oosawa M, Kondou I, Inajaki S, Shibata H, Narita G, Saganuma N, Tomosta Y. Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin-releasing hormone agonists pre-treatment for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Gen* 1992; 9: 113–7.
25. Markus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 812–7.
26. Surrey ES, Silverberg KN, Surrey MD, Schoolcraft WB. Effect of a prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699–704.
27. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 757–62.
28. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 89–94.
29. Sallam H, Garcia-Velasco J, Dias S, Arcini A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD 00 46 35.

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](#)