

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

GnRH-Analoga und Add-back-Verfahren

Kleinstein J

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Österreich), 40-43

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 25-28

**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



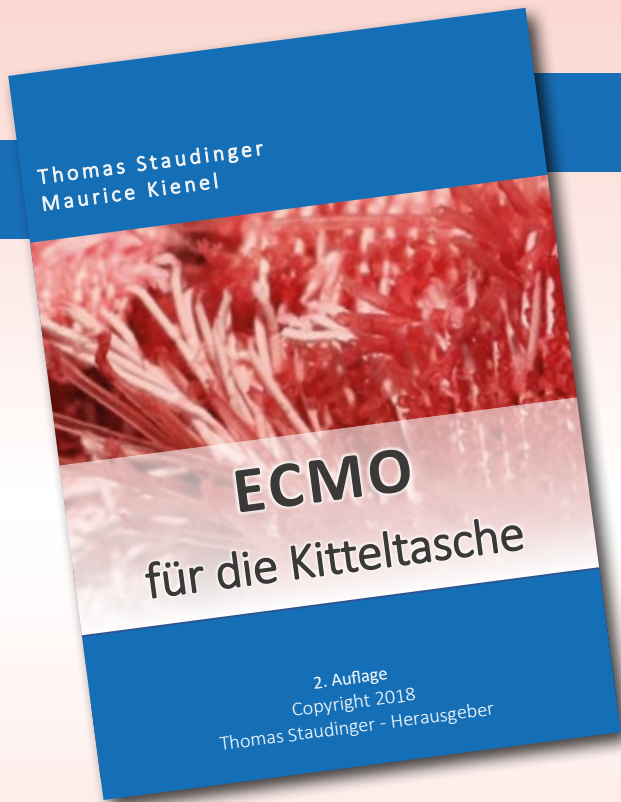
Homepage:

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 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html

GnRH-Analoga und Add-back-Verfahren

J. Kleinstein

Kurzfassung: GnRH-Analoga haben eine große Bedeutung in der medikamentösen Therapie der Endometriose erlangt. Sie sind in der Lage, Endometriose-assoziierte Schmerzen zu beseitigen und sind Bestandteil der Therapie der endometriosebedingten Infertilität. Aufgrund der Chronizität der Endometriose bedarf es in vielen Fällen der Prolongation der GnRH-A-Therapie über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus. Für diese Fälle eignet sich eine Add-back-Therapie nach dem Format von Hormonersatztherapien, um vasomotorischen Nebeneffekten und dem Knochensubstanzverlust entgegenwirken zu können. Dabei wird der Estrogenanteil niedrig dosiert eingesetzt, um innerhalb eines „therapeutischen Fensters“ den Hypoestrogenismus auszugleichen, ohne das Endometriosewachstum zu fördern. Prinzipiell kann dazu das Estrogen oral, aber auch transdermal appliziert werden. Die Effektivität der Kombination

aus GnRH-A plus Add-back bezüglich der Knochenprotektion konnte bereits für einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren bestätigt werden, sodass damit eine Langzeitkonzeption für Frauen mit rezidivierender Endometriose und wiederholten operativen Eingriffen existiert. Alternativen zur klassischen Add-back mit Sexualsteroiden existieren vielfältig, aber ihr Einsatz ist durch Partialwirkungen und eigene Nebenwirkungen limitiert.

Abstract: Gonadotropin Releasing Hormone Analogues and Add-Back Therapy. Gonadotropin releasing hormone analogues (GnRH-a) play a major role in the conservative therapy for endometriosis. They are a part of the therapy regime for infertility caused by endometriosis and they have the ability to reduce the pain associated with the endometriosis. Due to

endometriosis being a chronic condition, a therapy using GnRH-a for more than six months is often needed. For these cases, a hormone replacement add-back therapy is needed in parallel to counteract the vasomotoric side effects and the loss of bone mass. The dosage of the estrogen part of the therapy is set within a therapeutic range and is low enough to offset the hypoestrogenism without allowing the endometriosis to advance. In principle, estrogen can be administered orally or transdermally. It has been proven that the combination of GnRH-a plus the add-back therapy remains effective for up to ten years. This has provided an alternative for women who have already had multiple operations and recurring endometriosis. There are several other alternatives to the add-back therapy, but their use has shown limited effectiveness and considerable side effects. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (2): 40–43.**

■ Einleitung

Der Wert der GnRH-Analoga (GnRH-A) für die Endometriosepatientin mit unerfülltem Kinderwunsch und für die Frau mit endometriosebedingten Schmerzen ist unbestritten. Innerhalb der medikamentösen Endometriose-therapie nehmen GnRH-A den Rang einer First-Line-Therapie ein. Leitlinien internationaler wissenschaftlicher Gesellschaften (ESHRE, RCOG) nehmen zur Wertigkeit der GnRH-A-Therapie bei Endometriose-assoziierten Schmerzen aktuell Stellung [1, 2]. In diesem Zusammenhang wird mit hoher Evidenz mitgeteilt, dass die Suppression der Ovarialfunktion für 6 Monate endometriosebedingte Schmerzen reduziert. Die untersuchten hormonalen Substanzen – orale Kontrazeptiva, Danazol, Gestrinon, Medroxyprogesteronacetat und GnRH-A – sind dabei gleichwertig effektiv, aber unterscheiden sich in ihren Nebenwirkungen und Kosten. Dabei gilt es zu bedenken, dass Studien, die eine signifikante Überlegenheit der einen über eine andere Substanz demonstrieren könnten, in monozentrisch angelegten Studiendesigns überhaupt nicht und in multizentrischen Studien fraglich durchführbar wären, weil eine zu große Patientenzahl eingeschleust werden müsste. Ebenfalls wird mit hoher Evidenz mitgeteilt, dass bezüglich der Dauer der GnRH-A-Behandlung die Applikation bis zu 2 Jahren in Kombination mit estrogenen und gestagenen Add-back-Verfahren effektiv und sicher in Bezug auf die Schmerzlinderung und Protektion der Knochendichte zu sein scheint. Allerdings ist die alleinige gestagene Add-back-Therapie nicht knochenprotektiv [3]. Prinzipiell sollte der Einsatz von GnRH-A bei denjenigen Frauen, die nicht ihre maximale Knochendichte erreicht haben, sorgfältig überlegt werden. Das Erreichen der maximalen Knochendichte ist sehr individuell, wird aber durchschnittlich im Alter von

35 Jahren manifest. Die Knochendichte fördernde Faktoren sind ausgetragene Schwangerschaften, regelmäßige Zyklen, körperliche Bewegung und ausgewogene Ernährung. Der Knochendichte abträgliche Einflüsse entstehen durch Untergewichtigkeit, Zyklusstörungen, Bewegungsmangel und Fast-Food-Ernährung.

Fällt die Entscheidung im Rahmen einer medikamentösen Endometriose-therapie auf den Einsatz von GnRH-A, so ist auf folgende Effekte zu achten:

Endokrine Effekte

Unter GnRH-A in Depotform resultiert ein hypogonadotroper Hypogonadismus, dem etwa nach 4 Wochen ein Hypoestrogenismus folgt. Der Estradiolabfall erreicht Werte, wie sie auch postmenopausale Frauen aufweisen. Entsprechend ist die Palette an Nebenwirkungen mit Hitzewallungen, Schlafstörungen und Scheidentrockenheit. Die Gonadotropinwerte nehmen einen differenzierten Verlauf unter einer prolongierten GnRH-A-Therapie. Während die LH-Werte konstant supprimiert bleiben, erholen sich die FSH-Werte durch den Estradiolabfall und gelangen wieder auf das Ausgangsniveau oder in den Bereich von Normalwerten [4]. Werden GnRH-A mit Estrogen oder Estrogen/Gestagen als Add-back-Verfahren kombiniert, so resultieren subnormale Estradiolkonzentrationen [5].

Metabolische Effekte

Frauen besitzen bis zur Menopause einen natürlichen Schutz vor kardiovaskulären Komplikationen. Erst der Abfall der Estradiolwerte nach der Menopause führt zur Angleichung des Risikos für Herzinfarkte und andere vaskuläre Komplikationen entsprechend den Häufigkeiten für Männer. Eine Aufhebung des Schutzes vor kardiovaskulären Erkrankungen durch einen GnRH-A-induzierten Hypoestrogenismus ist nicht zu befürchten, insbesondere sind GnRH-A als lipidneutral einzustufen.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Jürgen Kleinstein, Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., D-39108 Magdeburg, G.-Hauptmann-Straße 35, E-Mail: juergen.kleinstein@med.ovgu.de

Knochendichte

Altersabhängig verursachen GnRH-A einen Knochendichteverlust von durchschnittlich 1 % pro Monat. Aufgrund des differenzierten Knochenaufbaus kann der Verlust in den trabekulären Lendenwirbelkörpern 10 % nach 6 Monaten betragen. Er ist weniger prononciert in den Knochen mit kortikaler Struktur wie Femur und Radius. Obwohl mit einem Knochenstoffverlust bis zu 10 % in 6 Monaten eine Grenze erhöhten Frakturrisikos überschritten wird, liegen keine Berichte über Frakturen unter einer GnRH-A-Therapie vor. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass im späteren Leben das Frakturrisiko erhöht ist, weil der Verlust an Knochenmineralgehalt nicht kompensiert werden konnte.

Endometrium

Die überwiegende Anzahl von Frauen unter GnRH-A reagiert mit einer Amenorrhoe spätestens 3 Monate nach Therapiebeginn als Ausdruck einer Atrophie des Endometriums. Der kleinere Anteil von Frauen mit intermittierenden Blutungen hat entweder eine extragonadale Estrogenquelle in Form der Adipositas aufzuweisen oder ist durch eine intrauterine Pathologie (submuköse Myome, Polypen) belastet.

Myome

GnRH-Analoga sind nicht Bestandteil einer First-Line-Therapie von Myomen. Hier besteht immer noch eine Priorität für die operative Therapie. Dennoch können GnRH-A ein nützliches Hilfsmittel vor einer Myomenektomie sein, indem die uterine Perfusion und Blutungen reduziert werden, eine Anämie kompensiert und partielle Schrumpfung des Myoms eingeleitet wird. Das Ausmaß der Volumenreduktion von Myomen unter GnRH-A innerhalb 6 Monaten ist sehr variabel und erreicht maximal 50 % der Ausgangsgröße. Nach Absetzen der GnRH-A-Therapie erreichen partiell geschrumpfte Myome wieder sehr schnell die Ausgangsgröße.

Hyperandrogenismus

In der Therapie des Hyperandrogenismus im Rahmen eines PCO-Syndroms nehmen GnRH-A nicht den Rang einer First-Line-Therapie ein. Hier haben sich Therapiekonzepte durchgesetzt, die langfristig ohne die Limitierungen von GnRH-A eingesetzt werden können. Bezüglich des therapieresistenten PCO-Syndroms bei Infertilität hat sich eine GnRH-A-Downregulation gleichwertig zur Laserdiathermie in Hinsicht auf die Schwangerschaftsrate gezeigt [6].

■ Rationale der Add-back-Verfahren

Die Rationale der Add-back-Begleittherapie basiert auf der Hierarchie der Östrogensensitivität verschiedener Gewebe und Kompartimente [7]. Physiologische Prozesse wie die Protektion des Knochens und die Vermeidung von Hitzewallungen benötigen relativ niedrige Estradiolkonzentrationen von 20–40 pg/ml. Für die Erhaltung der Proliferation des Vaginalepithels bedarf es schon Estradiolkonzentrationen von 60 pg/ml und für die Synthese von Lipiden und Proteinen in der Leber sind Estradiolkonzentrationen von 80–100 pg/ml notwendig.

Tabelle 1: Randomisierte, kontrollierte Studien und perspektivische Anwendungsschemata zur Add-back-Therapie bei der medikamentösen Endometriosebehandlung mit GnRH-Analoga

Autor	Add-back-Verfahren	Kommentar
Howell, 1995 [5]	E ₂ ¹⁾ 25-µg-Patch + MPA 2,5 mg/d	E ₂ -Konzentration 30 pg/ml
Hornstein, 1998 [8]	NETA ²⁾ 5 mg/d	Abfall von HDL-Cholesterin
Lindsay, 1996 [9]	Tibolon 2,5 mg/d	Protektion Knochen und Hitzewallungen
Taskin, 1997 [10]		
Palombo, 1999 [11]		
Hornstein, 1998 [8]	Konj. Estrogene 0,625 mg/d + NETA 5 mg/d	Protektion Knochen und Hitzewallungen
Moghissi, 1998 [12]	Konj. Estrogene 0,625 mg/d + MPA ³⁾ 5 mg/d	Keine komplette Knochenprotektion
Etinger, 2004 [13]	E ₂ 14 µg/d transdermal + Progesteron 200 mg/d intravaginal	Nur bei postmenopausalen Frauen getestet
NN	E ₂ 1 mg/d + Drospirenon 2 mg/d	Bislang keine Studien

¹⁾Estradiol ²⁾Norethisteronacetat ³⁾Medroxyprogesteronacetat

Vice versa sind für estrogenabhängige, pathologische Prozesse unterschiedliche Estradiolwerte verantwortlich. Einige Brustzellkarzinomlinien wachsen bei Estradiolwerten geringer als 10 pg/ml, Myome beginnen bereits ihr Wachstum bei 25 pg/ml und die Endometriose bei 40–60 pg/ml. Demnach besteht bezüglich der Therapie der Endometriose mit GnRH-A ein „therapeutisches Fenster“, in dem Add-back-Verfahren eine Knochenprotektion und Prävention von Hitzewallungen ermöglichen, aber eine Stimulation des Endometriosewachstums vermieden wird. Idealerweise liegen dabei die Estradiolkonzentrationen bei 20–40 pg/ml.

■ Therapieschemen für Add-back-Verfahren

Zur Erreichung dieses Zieles – Gewährleistung der GnRH-A-Effekte, Vermeidung der Nebenwirkungen – stehen eine Reihe geprüfter Verfahren zur Verfügung. Sie lassen sich schematisch in Estrogene allein, Gestagene allein und Kombination aus Gestagen und Estrogenen unterteilen. Add-back-Verfahren, die den Ansprüchen randomisierter, kontrollierter Studien genügen, sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Kombination aus der transdermalen Estradiolapplikation von 25 µg/d plus Medroxyprogesteronacetat (2,5–5,0 mg/d) erwies sich als geeignet, eine Estradiolkonzentration von 30 pg/ml im Serum zu gewährleisten. Hitzewallungen konnten damit vermieden werden. Allerdings konnte eine komplette Knochenstoffprotektion nicht erzielt werden [5]. Dieses Ziel konnte durch den Einsatz des hochdosierten Gestagens Norethisteronacetat (NETA) (5 mg/d) gewährleistet werden [8]. Nortestosteronderivate in Dosierungen von 5 mg/d induzieren einen Abfall von HDL-Cholesterin und haben damit einen atherogenen Nebeneffekt. Tibolon ist ein synthetisches Steroid mit simultaner estrogen-, androgener und gestagener Aktivität. In Dosierungen von 2,5 mg/d ist es in der Lage, Hitzewallungen und Knochenstoffverlust im Add-back-Verfahren effektiv zu reduzieren [9, 10]. Obwohl Tibolon eine androgene Partialwirkung hat, sind die Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel deutlich

geringer als unter NETA. In einer Behandlung mit Leuprolid in Depotform plus Tibolon (2,5 mg/d) über 2 Jahre konnte zwar ein initialer signifikanter Abfall des HDL-Cholesterins innerhalb der ersten 12 Monate registriert werden, im weiteren Verlauf unterschieden sich diese Werte aber nicht von den Ausgangswerten [11].

Zu den Goldstandards bei den Add-back-Verfahren zählen Kombinationen aus konjugierten equinen Estrogenen (0,3–0,625 mg/d) und Medroxyprogesteronacetat (5 mg/d) [12] bzw. einer Estrogenapplikation von 0,625–2,25 mg/d plus NETA (5 mg/d) [8]. In letztgenannter Studie profitierten alle Gruppen unter Add-back-Therapie bezüglich der Vermeidung von Hitzewallungen und der Knochenprotektion. Eine Besonderheit bestand in der Gruppe mit höher dosierten konjugierten, equinen Estrogenen (1,25 mg) im Vergleich zur Dosierung mit 0,625 mg pro Tag. Frauen mit höherer Dosierung brachen die Therapie häufiger ab, weil endometriosebedingte Schmerzen erneut auftraten. Diese Erkenntnis lässt den Schluss zu, dass mit höheren Estrogendosen das „therapeutische Fenster“ im Add-back-Verfahren nicht mehr gewährleistet und eine Wachstumsstimulation der Endometriose initiiert wird.

Weitere Kombinationen aus GnRH-A und Add-back-Verfahren bieten sich an, allerdings liegen dazu noch keine Studien vor. Ultraniedrige Dosierungen von transdermalem Estradiol (14 mg/d) waren in der Lage, über 2 Jahre eine Knochenprotektion bei postmenopausalen Frauen zu gewährleisten [13]. Ob die Kombination dieser transdermalen Estradiolapplikation mit der intravaginalen Gabe natürlichen Progesterons (200 mg/d) sich bei prämenopausalen endometrioseerkrankten Frauen eignet, bedarf der Überprüfung. Analoges gilt für Estradiol in der Dosis von 1 mg/d oral kombiniert mit Drospirenon (2 mg/d). Hier bestünde der Vorteil in der Estrogendosisreduktion und dem Einsatz eines Gestagens mit Zulassung zur Endometriose-therapie.

■ Initiierung der Add-back-Therapie

Wenn primär eine GnRH-A-Therapie von maximal 6 Monaten indiziert ist, bedarf es keiner Überlegungen über den Einsatz von Add-back-Verfahren, weil bedrohliche Komplikationen wie Knochenfrakturen während der Therapie und in Folge nicht zu erwarten sind. Bezüglich der hypoestrogenen Effekte wie Hitzewallungen, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen gelten folgende Überlegungen: Bereits 75 % der Frauen sind 4 Wochen nach Beginn der GnRH-A-Therapie hypoestrogen. Dieser Anteil nimmt nach 8 Wochen auf 98 % zu und mehr als die Hälfte aller Frauen hat zu diesem Zeitpunkt bereits hypoestrogene Effekte. Die simultane Applikation von GnRH-A und Add-back hat den Vorteil, dass die hypoestrogenen Effekte erst gar nicht zum Tragen kommen und die Knochenprotektion maximal ist. Nachteil ist die Belastung mit einer zusätzlichen Medikation von Anfang an.

Bei dem zeitversetzten Einsatz der Add-back-Therapie (1–6 Monate später) könnte zunächst der GnRH-A-bedingte Therapieerfolg – z. B. Sistieren der Schmerzen – ärztlicherseits gesichert und das Ausmaß der Nebenwirkungen erfasst werden, bevor die Begleitmedikation initiiert wird. Letztgenann-

Tabelle 2: Alternativen zur Add-back-Therapie mit Steroidhormonen

Substanz	Effekt	Nachteil
SSRI ¹⁾ , SNRI ²⁾	Reduktion Hitzewallungen	Keine Knochenprotektion
Phytoestrogene	Reduktion Hitzewallungen	Keine Knochenprotektion
Kalzium, Vitamin D	Stabilisierung Knochendichte	Kein Effekt auf Vasomotorik
Körperliches Training	Stabilisierung Knochendichte	Limitierte Effekte
Bisphosphonate	Verbesserte Knochendichte	Teratogenität?
Reduktion GnRH-A	Hypoestrogene Effekte ↓	BMI-Abhängigkeit
Gestagene allein	Keine hypoestrogenen Effekte	Second-Line-Therapie

¹⁾ Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
²⁾ Serotonin/Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

tes Vorgehen beinhaltet aber das Risiko von Therapieabbrüchen wegen zu spätem Einsatzes der Add-back-Therapie.

■ Dauer der GnRH-A-Therapie in Kombination mit Add-back-Verfahren

Die Tendenz zum chronischen Verlauf und die hohe Rezidivrate haben bereits vor mehr als einem Jahrzehnt zu Überlegungen geführt, die Dauer der GnRH-A-Therapie zu prolongieren [14].

Positive Erfahrungen mit der Kombination von GnRH-A und Add-back-Verfahren haben zu einer stetigen Prolongation dieser Kombination im Rahmen der Endometriose-therapie bis aktuell 10 Jahren geführt [15–17]. Über den Zeitraum von 10 Jahren unter GnRH-A in Kombination mit Estradiol (1 mg/d) plus Medroxyprogesteronacetat (2,5 mg/d) wurden keine Knochenstoffverluste an Femur, Hüfte und LWS in jährlichen Knochendichtemessungen erkennbar [17].

■ Alternativen zur Standard-Add-back-Therapie

Alternativen zu klassischen Add-back-Verfahren existieren vielfältig. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Substanzen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin/Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) haben einen begrenzten Wert bei der Reduktion von Hitzewallungen. Allerdings fehlt jegliche Knochenprotektion. Analoges gilt für Phytoestrogene [18]. Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation sowie körperliches Training haben moderate Effekte bezüglich der Stabilisierung der Knochendichte, es fehlen positive Einflüsse auf die Vasomotorik. Bisphosphonate besitzen einen exzellenten Effekt auf die Erhaltung der Knochendichte. Allerdings existieren Hypothesen, die besagen, dass Bisphosphonate im Knochen persistieren und kontinuierlich in die Zirkulation über Jahre abgegeben werden. Für schwangere Frauen ist ein Risiko der Teratogenität bezüglich der fetalen Knochenentwicklung nicht auszuschließen [19].

Weitere Alternativen zur Standard-Add-back-Therapie bestehen in der Variation der GnRH-A-Dosis. Dazu eignet sich die nasale Applikation von GnRH-A in Sprayform. Nach der initialen Dosis von 200 µg Nafarelin (2 x/d) und dem Eintritt einer Amenorrhoe kann die Dosis auf 2 x 200 µg an jedem „geraden“ Tag und auf 1 x 200 µg an jedem „ungeraden“ Tag im Monat festgelegt werden. Weitere Dosisreduktionen auf 1 x 200 µg Nafarelin pro Tag sind möglich, wenn die Amenorrhoe persistiert. Mit diesem Vorgehen können mehr als 25 % der GnRH-A-Gesamtdosis eingespart werden. Aufgrund der Reduktion der ovariellen Blockade ist mit einem Hypoestrogenismus geringeren Ausmaßes zu rechnen [20–22]. Eine sinnvolle Variation ergibt sich auch aus der GnRH-A-Applikation in Depotform alle 6 Wochen anstatt 4-wöchig [23]. Schlussendlich können Gestagene allein statt GnRH-A bei endometriosebedingten Schmerzen zur Anwendung kommen [24]. Zwar sind geringere hypoestrogene Effekte im Vergleich zur GnRH-A-Anwendung zu erwarten. Diesem Vorteil stehen aber bedeutsame Nebenwirkungen der hochdosierten Gestagentherapie in Form von Gewichtszunahme, Oberbauchstörungen, Blutungsstörungen und depressiven Verstimmungen gegenüber. Insgesamt ist Gestagentherapie als Second-Line-Therapie innerhalb der medikamentösen Endometriosetherapie einzustufen.

■ Empfehlungen

- GnRH-A über 6 Monate bedürfen keiner Add-back-Therapie.
- Simultaner Start von GnRH-A plus Add-back bei Langzeittherapie.
- Positive Erfahrungen für GnRH-A plus Add-back als HRT über 10 Jahre liegen vor.
- Alternativen zu GnRH-A plus steroidales Add-back haben limitierte Effekte.
- Zurzeit wird die jährliche Knochendichtemessung bei Langzeit-GnRH-A plus Add-back empfohlen.

Literatur:

- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005; 20: 2698–704.
- Kennedy S, Moore SJ. The investigation and management of endometriosis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline 2006; 24.
- Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze, A. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD 001297.
- Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 475–85.
- Howell R, Edmonds DK, Dowsett M, Cook D, Lees B, Stevenson JE. Gonadotropin releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized control trial. Fertil Steril 1995; 64: 474–81.
- Muenstermann U, Kleinstein J. Long term GnRH analogue treatment is equivalent to laparoscopic laser diathermy in polycystic ovarian syndrome patients with severe ovarian dysfunction. Hum Reprod 2000; 15: 2526–30.
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 740–5.
- Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Obstet Gynecol 1998; 91: 16–24.
- 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.
- 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.
- Palombo S, Affinito P, Di Carlo C, Bifulco G, Nappi C. Long term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profiles. Fertil Steril 1999; 72: 889–95.
- Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. Fertil Steril 1998; 69: 1056–62.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2004; 104: 443–51.
- Schlaff WD. Extending the treatment boundaries: Zoladex and add-back. Int J Gynecol Obstet 1999 (Suppl 1): 25–31.
- Mitwally MF, Gottlieb L, Caspar RF. Preventive of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progesterone add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. Menopause 2002; 9: 236–41.
- Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. Hum Reprod 2004; 19: 1465–71.
- Bedaiwy MA, Caspar RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. Fertil Steril 2006; 86: 220–2.
- Tanaka T. Effects of herbal medicines on menopausal symptoms induced by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. Clin Exp Obstet Gynecol 2001; 28: 20–4.
- Surrey ES. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Fertil Steril 1999; 71: 420–4.
- Hull ME, Barbieri RL. Nafarelin in the treatment of endometriosis. Dose management. Gynecol Obstet Invest 1994; 37: 263–4.
- Tahara M, Matsuoka T, Yokoi T, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. Treatment of endometriosis with a decreasing dosage of a gonadotropin-releasing hormone agonist (nafarelin): a pilot study with low-dose agonist therapy ("draw-back" therapy). Fertil Steril 2000; 73: 799–804.
- Uemura T, Shirasu K, Katagiri N, Asukai K, Suzuki T, Suzuki N, Osada H, Hiroshi M. Low-dose GnRH agonist therapy for the management of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res 1999; 25: 295–301.
- Tse CY, Chow AM, Chan SC. Effects of an extended-interval dosing regimen of triptorelin depot on the hormonal profile of patients with endometriosis: prospective observational study. Hong Kong Med J 2000; 6: 260–4.
- Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. Obstet Gynecol 1988; 72: 323–7.

Prof. Dr. med. Jürgen Kleinstein

Prof. Dr. med. Jürgen Kleinstein hat an den Universitäten Bern/Schweiz und Giessen/Deutschland Humanmedizin studiert. Nach der Facharztausbildung und Oberarztstätigkeit hat er sich im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe an der Justus-Liebig-Universität in Giessen habilitiert. 1994 ist er dem Ruf auf die Professur für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg gefolgt. In der Leitung der Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie bilden die Mikrochirurgie, assistierte Reproduktionstechniken, Fertilitätsprotektion bei Endometriose und Karzinomen sowie Themen der Gynäkologischen Endokrinologie die Schwerpunkte seiner Tätigkeit.



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](#)