

Medikamentöse Therapie der Endometriose

# Behandlung mit oder ohne Hormone?

Unter dem Begriff «Endometriose» versteht man eine Erkrankung, bei der es zu einer Absiedelung von Endometrium in den Bauchraum oder in andere Organe kommt. Die Prävalenz beträgt 2 bis 10%, wobei nur ein Teil therapiebedürftig wird. Häufig wird die Diagnose erst mit einer Verzögerung von 5–10 Jahren gestellt (1). Die genaue Pathophysiologie der Endometriose ist unbekannt. Es gibt viele Theorien, jedoch kann keine allein das komplexe Bild der Endometriose erklären. Deshalb geht man aktuell von einem multimodalen Konzept aus.

**Le terme «endométriose» décrit une maladie se caractérisant par la dissémination d'endomètre dans la cavité abdominale, dans des organes avoisinants (ou dans tout autre organe). 2 à 10% des femmes sont touchées, mais seulement une partie d'entre elles nécessite un traitement. Souvent, le diagnostic n'est posé que tardivement, soit après 5 à 10 ans (1). La pathophysiologie de l'endométriose reste toujours inconnue. Il existe beaucoup de théories, mais aucune à elle seule ne parvient à en expliquer tout le tableau complexe. Pour cette raison, on privilégie actuellement «un concept multimodal».**

Typischerweise ist die Endometriose eine Erkrankung der geschlechtsreifen Frau, wobei es auch Case Reports von Endometriose vor der Menarche gibt (2). Bei der Endometriose in der Postmenopause scheint die Hormontherapie eine wichtige Rolle zu spielen, weshalb man bei Frauen mit der Anamnese einer Endometriose auch nach Hysterektomie mit einer alleinigen Östrogentherapie zurückhaltend sein sollte (1).

Entscheidend für das Management der Endometriose ist die individuelle Lebenssituation der Patientin. Durch Endometriose bedingte Schmerzen oder ein unerfüllter Kinderwunsch stellen die Indikationen zur Therapie dar. Ein wesentlicher Teil der Schmerztherapie ist die Hormontherapie, deren Wirkungsmechanismus die Ovarialsuppression ist. Damit steht diese im Widerspruch mit einer gleichzeitigen Kinderwunschtherapie.

Nicht jede Frau mit Verdacht auf Endometriose muss laparoskopiert werden. Insbesondere bei Adolescenten bietet sich primär ein kombiniertes orales Antikonzeptivum an, welches in einem 1-monatigen, 3-monatigen oder 6 bis 12-monatigen Zyklus gegeben werden kann (3). In der Gruppe der Adolescenten ist zu beachten, dass eine 30 µg Ethinylestradiol (EE) Pille gegeben werden sollte und Gonadotropin releasing hormone (GnRH)-Analoge erst nach Erreichen der Peak bone mass verabreicht werden sollten (1).

Wenn die «Pille» nicht ausreicht, macht eine Laparoskopie Sinn. Hier kann eine Histologie gewonnen und eine Stadieneinteilung



Dr. med.  
Bernhard Fellmann-Fischer  
Basel



Dr. med. Heike Willi  
Basel

vorgenommen werden. Im Sinne von «See and Treat» ist eine gleichzeitige operative Therapie wichtig (4). Eine sorgfältige präoperative Untersuchung und eine kritische Selbsteinschätzung des Erstoperateurs sind nötig, um Zweitoperationen zu vermeiden. Indirekte Hinweise auf schwierige operative Verhältnisse (Abbildung 4) geben sichtbare oder palpable Knoten in der Vagina und dem Septum rectovaginale (Abbildung 1), sowie grössere Endometriome und insbesondere die «kissing ovaries» (im Douglas zusammengewachsene Ovarien) (Abbildung 2, 3). Für die optimale Therapieplanung sind somit eine ausführliche Anamnese und eine gründliche Untersuchung entscheidend.

In vielen Fällen ist die Kombination von medikamentöser und operativer Therapie am effektivsten. Eine präoperative medikamentöse Therapie verbessert die Situation nicht (5). Es ist davon auszugehen, dass selbst nach der sorgfältigsten Operation vereinzelt Zellen verbleiben, so dass immer ein Rezidiv möglich ist. Deshalb macht insbesondere bei jüngeren Frauen und bei Frauen mit offener Familienplanung eine postoperative Suppressionstherapie Sinn.

GnRH-Analoga führen zu einer künstlichen Menopause. Es existieren verschiedene Präparate mit unterschiedlichen Applikationsformen und Halbwertszeiten. Die sechsmonatige Therapie bietet bezüglich Schmerzsymptomatik keine Vorteile gegenüber der dreimonatigen Gabe, führt aber zu längerer Rezidivfreiheit (2). Entsprechend dem Wirkungsmechanismus sind auch die Nebenwirkungen mit den Symptomen einer Menopause vergleichbar: Hitzewallungen, Depressionen, trockene Schleimhäute und Osteoporose. Wegen der Knochendichte sollte eine GnRH-Therapie ohne «add back» auf 6 Monate beschränkt bleiben. Als «add back»-Therapie finden sich in der Literatur verschiedene Schemata. Die Östrogendosis ist möglichst gering zu halten und die transdermale Applikation mit einer zusätzlichen Gestagengabe scheint Vorteile zu bringen. Auch Tibolon (1.25–2.5 mg/d) wird eingesetzt.



Abb 1: Endometrioseherd in der hinteren Fornix

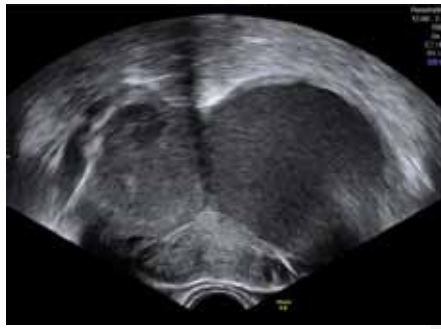


Abb. 2: Ultraschallbild von Kissing ovaries



Abb. 3: : Operationssitus von Kissing ovaries. Sie sind häufig mit weiteren schweren Formen der Endometriose vergesellschaftet (Beispiel Abb. 4)

Gestagene führen über ihre antigonadotrope und antiöstrogene Wirkung zu einer Atrophie des Endometriums und der Endometrioseherde. Entsprechend der unterschiedlichen Partialwirkungen ist ihr Nebenwirkungsprofil breit (Akne, Urikaria, Libidoverlust, Zwischenblutungen, Gewichtszunahme). Gestagene sind besser verträglich als GnRH-Analoga. Das bisher einzige für Endometriose zugelassene Gestagen ist Visanne® (Dienogest 2 mg). Dienogest ist bezüglich Schmerzreduktion dem Plazebo signifikant überlegen. Dabei ist die Plazebowirkung bei Endometriose erheblich, sie beträgt bis 30%. Über einen Zeitraum von 24 Monaten reduziert Dienogest die Schmerzen gleich effektiv wie GnRH-Analoga (6). Dies führte dazu, dass die GnRH-Therapie vielerorts weitgehend durch Dienogest ersetzt wurde. Visanne® ist nicht zur Antikonzeption zugelassen. Im Sinne eines «off label use» bietet diese aber nach Expertenmeinung bei regelmässiger Einnahme ausreichenden Schutz. Auch die Mirena (Levonorgestrel 0,02 mg/d) wird bei Endometriose (off label use) eingesetzt (7). Wegen ihrer eher lokalen Wirkung funktioniert sie insbesondere bei Adenomyosis. Ebenfalls wurde bei der rectovaginalen Endometriose ihre Wirkung nachgewiesen. Bei der peritonealen Endometriose ist sie dem kombinierten oralen Kontrazeptivum unterlegen (8). Zu Jaydess (Lenovorgestrel 0,02 mg/d) liegen keine Daten vor, wegen der geringeren Dosierung ist davon auszugehen, dass sie der Mirena unterlegen ist. Die 3-Monatsspritze (Depot-Gestagen) sollte nicht eingesetzt werden, da die Wirkung schwierig zu steuern ist. Hier bietet sich eher das Implanon (Etonogestrel 25–70 µg/d) an.

Die Gestagentherapie mit «add back» ist das kombinierte orale Kontrazeptivum. Die Nebenwirkungen sind bei der «Pille» meist geringer als bei der Gestagenmonotherapie. Ein direkter Vergleich zwischen den verschiedenen «Pillen» oder zwischen «Pille» und Dienogest existiert nicht. In einer 6-monatigen Studie war das GnRH-Analogum dem oralen Kontrazeptivum bezüglich tiefer

Dyspareunie, nicht jedoch bezüglich Dysmenorrhoe überlegen (9). Theoretisch sind Monophasenpräparate besser geeignet als Mehrphasenpräparate und die Östrogenkomponente sollte so gering wie möglich gehalten werden (EE 20–30 µg). Weil mit der Visanne® gute Daten zur Dienogest Monotherapie vorliegen, bietet sich das kombinierte orale Kontrazeptivum Valette® (Dienogest 2 mg + EE 30 µg) an. Diese ist auch neu in der Schweiz erhältlich. Es handelt sich um einen «off label use» und bei der Verordnung ist das Thrombosisiko zu berücksichtigen, das sich durch Eigen- und Familienanamnese einschätzen lässt.

In den Endometrioseherden liegt eine erhöhte Aromataseaktivität vor. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Bildung von Östrogenen, welche wiederum durch Aktivierung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) die Prostaglandinproduktion hochregulieren. Esparios 1 ist eine aktuelle Multizenterstudie, die die Wirkung von Anastrozol untersucht. Auch in den ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Guidelines wird zur Schmerztherapie der rectovaginalen Endometriose die Möglichkeit der Aromatasehemmertherapie in Kombination mit einem oralem Kontrazeptivum, Gestagen oder GnRH-Analoga erwähnt (1). Es muss berücksichtigt werden, dass die Nebenwirkungen der Aromatasehemmer nicht unerheblich sind und denen der GnRH-Analoga ähneln.

Danazol ist ein sehr wirksames Medikament, wurde aber wegen seiner Nebenwirkungen (Androgenisierung) in der Schweiz vom Markt genommen.

Zu den nicht hormonellen medikamentösen Ansätzen bei endometriosebedingten Schmerzen gehört die gesamte Palette der Schmerztherapie: nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und COX2-Hemmer, Paracetamol, Metamizol, Antidepressiva und Opiate.

Bei Endometriose gibt es kein Medikament, das die Chance auf eine spontane Schwangerschaft erhöht. Im Gegenteil, es kommt zu



Abb. 5: Das Kapselstripping bei Endometriomen muss mit maximaler Sorgfalt erfolgen. Trotzdem lässt sich ein gewisser Oozytenverlust nicht vermeiden

Abb. 4: Ummauerung des Ureters (U) mit einem Endometrioseherd (E)

einer Zeitverzögerung, die sich auf die Fertilität negativ auswirkt (10). Man geht davon aus, dass die Entfernung der Endometrioseherde die Schwangerschaftsrate verbessert. Generell gilt, dass eine postoperative medikamentöse Therapie die Spontankonzeptionsrate nicht erhöht. Bei der in vitro Fertilisation (IVF) oder der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) hingegen kann im Stadium rASRM (revised American Society of Reproductive Medicine) III und IV durch eine 3-monatige Therapie mit GnRH-Analoga die Schwangerschaftschance optimiert werden.

Endometriome können durch Kompression die Ovarialreserve negativ beeinflussen. Gleichzeitig zerstört ein Kapselstripping Oozyten (Abbildung 5). Um die Eizellreserve maximal zu erhalten, werden deshalb asymptomatische Endometriome häufig belassen. Insbesondere bei Rezidivendometriomen sollte man bei Frauen mit offener Familienplanung operativ zurückhaltend sein.

Die Komplexität der Erkrankung verdeutlicht die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit, denn das Therapiespektrum reicht von der operativen Sanierung über die medikamentösen endokrinen Therapien, schmerztherapeutischen Massnahmen, Kinderwunschbehandlungen, psychosomatische Betreuung bis hin zu komplementären Behandlungsmassnahmen.

**Dr. med. Bernhard Fellmann-Fischer, MBA**

Leitender Arzt, Universitätsspital Frauenklinik Basel,  
Spitalstrasse 21, 4031 Basel  
endometriose@usb.ch

**Dr. med. Heike Willi**

Oberärztin Stv., Universitätsspital Frauenklinik Basel  
endometriose@usb.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Take-Home Message**

- ◆ Für die optimale Therapieplanung sind eine ausführliche Anamnese und eine gründliche Untersuchung entscheidend
- ◆ Häufig ist die Kombination aus initialer Laparoskopie mit anschliessender Hormontherapie am effektivsten
- ◆ In einer 24 Monate dauernden Studie war Dienogest 2 mg bei weniger Nebenwirkungen und geringeren Kosten gleich wirksam wie das GnRH Analogum
- ◆ Es stellt sich die Frage, ob ein kombiniertes orales Kontrazeptivum im Langzeitzyklus genauso wirksam ist wie die Monotherapie Dienogest 2 mg

**Messages à retenir**

- ◆ Pour le choix de la thérapie optimale, une anamnèse précise et un examen clinique soigneux sont déterminants
- ◆ Souvent, la laparoscopie diagnostique (avec traitement chirurgical initial) suivie d'une hormonothérapie s'avère le plus efficace
- ◆ Dans une étude sur 24 mois, 2 mg de dienogest, comparé à un analogue de la GnRH, s'est avéré aussi efficace avec moins d'effets secondaires et à moindre coût
- ◆ Il reste à savoir si un traitement avec un contraceptif oral combiné en cycle long montre la même efficacité que 2 mg de dienogest

**Literatur:**

1. Guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2013
2. Ebert, AD: Endometriose, ein Wegweiser für die Praxis 4.Auflage, DeGruyter Berlin 2014
3. Vercellini P, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to acyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560
4. Jacobson TZ, et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Sys Rev* 2009: CD001300
5. S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose. 07/2013
6. Strowitzki T. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human reproduction* 2010; 3: 633-641
7. Gomes MK, et al. The levonorgestrel-releasing intrauterine system endometriosis stiging. *Fertil Steril* 2007; 87: 1231-1234
8. Morelli M, et al. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39, 5: 985-990,
9. Vercellini P, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993; 60(1): 75-79
10. Hughes E, et al. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Sys Rev* 2007:CD000155