Medikamentöse Therapie der Endometriose

Heutige hormonelle Ansätze

Endometriose, definiert als das Vorhandensein und Proliferieren von endometriumartigem Gewebe ausserhalb des Cavum uteri, ist eine häufige Ursache für chronische Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhö und Sterilität. Insbesondere die medikamentöse Therapie ist angesichts der immer noch ungeklärten Pathophysiologie häufig eher symptom- als kausalorientiert.

PATRICK IMESCH, ELEFTHERIOS P. SAMARTZIS UND DANIEL FINK

Schätzungsweise 6 bis 10 Prozent der Frauen im reproduktiven Alter leiden unter dieser Erkrankung, und die Auswirkungen auf das physische, psychische und soziale Wohlbefinden sind erheblich (1, 2). Obwohl in den letzten Jahren deutliche Fortschritte im molekularen Verständnis dieser rätselhaften Erkrankung erzielt werden konnten, bleiben bis heute die Ätiopathogenese und die Pathophysiologie unklar. Der folgende Artikel vermittelt einen Überblick über die verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen.

Traditionelle Hormontherapien bis in die Siebzigerjahre

Gemeinhin wird die Endometriose als eine hormonelle Erkrankung angesehen, und zahlreiche der heute geläufigen medikamentösen Therapieoptionen (kombinierte Ovulationshemmer, GnRHa, Progestine, Danazol) zielen auf eine Beeinflussung des hormonellen Umfelds ab. Die hormonelle Therapie der Endometriose geht bereits auf die Vierziger- und Fünfzigerjahre zurück, als Diethylstilbestrol und Methyltestosteron zur Behandlung eingesetzt wurden (3). Progestine allein oder in Kombination mit Östrogenen wurden ab den Sechziger- und Siebzigerjahren eingesetzt. In den frühen Siebzigerjahren fand zudem Danazol seinen Platz in der Behandlung der Endometriose. Gemeinsam ist diesen Therapieoptionen die hormonelle Veränderung des Menstruationszyklus mit dem Versuch, eine Art «Pseudo-Schwangerschaft», «Pseudo-Menopause» oder chronische Anovulationen zu erzielen.

Eine Reduktion der endometrioseassoziierten Schmerzen erreicht man mit allen oben genannten Substanzen im direkten Vergleich mit Plazebo. Dabei hat sich die Besserung von Dysmenorrhö und Dyspareunie durch GnRH-Analoga in einigen Studien am effektivsten erwiesen. Sehr unterschiedlich sind allerdings die Nebenwirkungsprofile, was es im individuellen Fall unter den genannten Therapien besonders zu beachten gilt.

Merksätze

- **Endometriose ist eine vielschichtige Erkrankung, deren Behandlung multidisziplinär angegangen werden sollte.**
- **Die medikamentöse Therapie hat – nebst der chirurgischen Sanierung der Endometriose – eine zentrale Bedeutung, muss aber individuell mit der Patientin besprochen werden.**
- **Die Therapiewahl richtet sich danach, welche Beschwerden und Vorstellungen (Dysmenorrhö, chronische Bauchschmerzen, Dyspareunie, Kinderwunsch) im Vordergrund stehen.**

Ovulationshemmer

Ovulationshemmer werden heute häufig als Erstlinientherapeutika zur Behandlung von Dysmenorrhö eingesetzt, wenn nichtsteroidale Entzündungshemmer nicht genügend schmerzlindernd wirken. Zu den NSAID ist ganz allgemein zu sagen, dass sie zwar häufig zur Minimierung der Dysmenorrhö eingesetzt werden, dass ihre Wirksamkeit aber nicht hinreichend bewiesen ist. In einer randomisiert kontrollierten Studie zeigte sich keine signifikante Reduktion der endometrioseassoziierten Schmerzen verglichen mit Plazebo. Auch konnten keine Unterschiede der Wirksamkeit unter den verschiedenen NSAID herauskristallisiert werden (4).

Werden Ovulationshemmer eingesetzt, können diese sowohl zyklisch als auch im Langzeitzyklus verabreicht werden. Ob die Verabreichung monophasischer Pillen im Langzyklus wirklich effektiver ist als die zyklische Gabe, ist wissenschaftlich nicht abschliessend bewiesen. Allerdings scheint die Verabreichung im Langzeitzyklus bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhö durchaus sinnvoll zu sein. Randomisiert kontrollierte Studien zeigen einen signifikanten Benefit in der Reduktion der Dysmenorrhö unter Ovulationshemmern im direkten Vergleich zu Plazebo. Zudem konnte gezeigt werden, dass Ovulationshemmer, zyklisch oder im Langzeitzyklus, die Wahrscheinlichkeit eines Endometriomrezidivs nach chirurgischer Sanierung reduzieren konnten (5, 6).

Eine Heilung der Endometriose ist durch die Verabreichung von Ovulationshemmmern allerdings nicht möglich. Gemäss Beobachtungsdaten geht der frühe Einsatz von Ovulationshemmern, welche wegen primärer schwerer Dysmenorrhö

verabreicht wurden, gehäuft mit einer später chirurgisch verifizierten Diagnose einer häufig tief infiltrierenden Endometriose einher. Dies heisst zwar nicht zwingend, dass der Einsatz von Ovulationshemmern das Risiko einer Endometrioseentwicklung erhöht; möglicherweise kann der frühere Einsatz von Ovulationshemmern bei primärer Dysmenorrhö aber als Marker für Frauen mit tief infiltrierender Endometriose angesehen werden.

GnRH-Analoga

Effektiver in der Suppression der ovariellen Funktion sind die GnRH-Analoga (GnRHa), weswegen sie heutzutage gern als Goldstandard der medikamentösen Therapie angesehen werden. Ihr Hauptwirkmechanismus besteht in der Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse, was sich in einer konstanten Senkung des Östradiolspiegels bemerkbar macht. Es bleibt allerdings zu beachten, dass die Therapiedauer bei Schmerzpatientinnen sechs Monate nicht überschreiten sollte, da das Osteoporoserisiko unter der Behandlung signifikant ansteigt. Um die typischen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Depressionen und Schlafstörungen zu minimieren, empfiehlt sich eine Add-back-Therapie (in Form einer niedrig dosierten gestagenbetonten Hormonsubstitution). Zusätzlicher Vorteil der Add-back-Therapie ist die osteoprotektive Wirkung.

In einem Cochrane-Review (7) unter Berücksichtigung von 41 Studien mit insgesamt 4935 Frauen scheinen GnRHa im direkten Vergleich zu keiner Therapie respektive Plazebo effektiv in der Behandlung der endometrioseassoziierten Schmerzen zu sein. Ein Beweis für eine Differenz in der Schmerzreduktion im Vergleich mit Danazol und levonorgestrelhaltigen Spiralen konnte allerdings nicht erbracht werden. Studien, die GnRHa im direkten Vergleich mit Analgetika untersuchten, wurden zudem bisher nicht durchgeführt.

GnRHa haben nebst der Schmerzreduktion zusätzlich den Vorteil, dass sie als Vorbehandlung vor geplanten reproduktionsmedizinischen Techniken (IVF, ICSI) die Schwangerschaftsraten wesentlich verbessern können. Da GnRHa einen initialen Flare-up-Effekt aufweisen, sollte der Therapiebeginn optimalerweise postovulatorisch erfolgen. Als mögliche Alternative wurden auch GnRH-Antagonisten angesehen. Ihr Vorteil besteht in der sofortigen Blockierung des GnRH-Rezeptors, wobei es nicht zu den bei den GnRH-Analoga beschriebenen Flare-up-Effekten kommt. Die Datenlage ist derzeit aber noch zu ungenügend, als dass GnRH-Antagonisten in der Routine eingesetzt werden sollten.

Danazol

Danazol ist ein Testosteronderivat und verändert das pulsatile GnRH-Muster, was eine Minderung der mitzyklischen Gonadotropinfreisetzung bewirkt. Ebenfalls werden durch die direkte Inhibierung der ovariellen Steroidproduktion die Serumöstradiolwerte supprimiert. Seit dem Aufkommen der GnRH-Analoga wird Danazol nur noch selten eingesetzt, mitunter wegen der doch erheblichen Nebenwirkungen. Diese erklären sich einerseits durch den Östrogenmangel, andererseits aber vor allem durch die androgene Wirkung von Danazol. So werden Gewichtszunahmen, Veränderungen des Lipidstoffwechsels, Seborrhö, Akne, Hirsutismus und, als besonders störend, eine irreversible Vertiefung der Stimme beobachtet.

Gestagene

Der genaue Wirkmechanismus, wie Gestagene die Schmerzsymptome minimieren können, ist letztlich unklar. Die häufige Suppression der Ovulation und die konsequente Minimierung der Blutungsstärke wären mögliche Erklärungsversuche. Auch könnten Modulationen der Immunreaktion verantwortlich sein. So wurden beispielsweise eine Unterdrückung der Interleukin-8-Produktion und eine Reduktion der TNF-alpha-induzierten Nuclear-factor-Kappa-B-Aktivierung beschrieben, was die Proliferation von endometriotischen Zellen mindert. Gestagene scheinen des Weiteren eine Inhibierung der Angiogenese bewirken zu können, welche in der Entwicklung der Endometriose von zentraler Bedeutung ist.

Gestagene können dabei in unterschiedlichen Darreichungsformen (oral, subdermale Implantate, Injektionen und intrauterine Systeme) verabreicht werden. Die levonorgestrelhaltige Spirale (Mirena) konnte in einer kleinen randomisiert kontrollierten Studie eine statistisch signifikante Reduktion der Dysmenorrhö und eine erhöhte Patientinnenzufriedenheit zeigen im Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe (8). In einer anderen Studie konnte zudem eine Reduktion der Schmerzen bei rektovaginaler Endometriose nachgewiesen werden (9). Langzeitergebnisse fehlen derzeit, auch ist der direkte Vergleich mit anderen Therapieoptionen noch ausstehend.

Zwei randomisiert kontrollierte Studien zeigten eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit für die tägliche Verabreichung von 2 mg Dienogest (Visanne®) bei Patientinnen mit Endometriose. Bei gleicher Wirksamkeit im Vergleich mit GnRH-Analoga zeigte Dienogest in beiden Studien eine substanziell tiefere Inzidenz von Hot Flushes und eine nur minimale Beeinflussung der Knochendichte (10, 11). Da keine signifikante glukokortikoide, mineralkortikoide und androgene Aktivität beobachtet werden und der Serumöstradiolwert nur moderat gesenkt wird, gewinnt Dienogest im direkten Vergleich mit GnRHa zunehmend an Bedeutung, insbesondere auch hinsichtlich einer geplanten Langzeitbehandlung.

Trotz aller Fortschritte, chirurgisch wie medikamentös, mit den existierenden oben genannten hormonellen Therapieoptionen gilt es zu bedenken, dass nur zirka 50 Prozent der betroffenen Frauen wirklich eine deutliche Schmerzreduktion erlangen. Neue Therapiemodalitäten sind daher dringend gefragt.

Aromatasehemmer

Mehrere Studien zeigten bei Frauen mit Endometriose eine Hochregulierung der Aromataseexpression im eutopen wie im ektopen Endometrium mit einer lokalen Überproduktion von Östrogenen. Dagegen weist ein eutopes Endometrium bei Frauen ohne Endometriose keine Expression der Aromatase auf. Dies führte zur Annahme, dass Aromatasehemmer – ähnlich wie beim Mammakarzinom – eine sinnvolle Behandlungsoption darstellen könnten. Aromataseinhibitoren (AI) wurden als alleinige Therapie und in Kombination mit anderen hormonaktiven Behandlungen untersucht.

AI als Einzeltherapie bewirkt bei der prämenopausalen Frau einen zentralen Hypoöstrogenismus, was sich kompensatorisch in einer Erhöhung des FSH-Levels mit darauf folgender ovarieller Stimulation äussert. Aromatasehemmer steigern dadurch das Follikelwachstum und können zu Zystenbildungen führen. Als alleinige Therapie ergeben Aromatasehemmer bei der prämenopausalen Frau deshalb keinen Sinn, sondern sollten allenfalls in Kombination mit Ovulationshemmern oder GnRHa verabreicht werden. Theoretisch soll so zentral ein Hypoöstrogenismus entstehen und lokal die Östrogensynthese durch die Inhibierung der Aromatase erzielt werden.

Eine randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Anastrozol in Kombination mit Goserelin versus Goserelin allein über die Dauer von sechs Monaten nach der Operation. Die Kombinationstherapie konnte dabei das krankheitsfreie Intervall verlängern (12), allerdings zeigte sich auch ein signifikant grösserer Verlust der Knochendichte verglichen mit der Kontrollgruppe.

Möglicherweise stellen Aromataseinhibitoren für Sterilitätspatientinnen eine Alternative dar, da sie in Kombination mit nachfolgender ovarieller Stimulation eine interessante Therapieoption ergeben. Obwohl die AI grundsätzlich einen interessanten Therapieansatz haben, sollten vor dem routinemässigen Einsatz im klinischen Alltag weitere randomisierte Studien abgewartet werden.

Angiogenesehemmer und ...

Neben den rein hormonellen Ansätzen werden aber auch andersartig wirkende Optionen eingehend geprüft. Einen möglichen Ansatz bieten hierbei antiangiogene Substanzen. Die Angiogenese ist bei der Entwicklung der Endometriose von entscheidender Bedeutung. Proangiogene Faktoren wie VEGF werden von den epithelialen Endometriosezellen in hoher Konzentration ausgeschüttet und lassen sich in der Peritonealflüssigkeit nachweisen. In Tierexperimenten wurden Angiogenesehemmer (13) wie Bevacizumab erfolgreich getestet: Es zeigte sich dabei eine messbare Reduktion der Vaskularisation und Grössenabnahme der endometriotischen Läsionen. Es bleibt allerdings zu beachten, dass die bis heute bekannten Angiogenesehemmer möglicherweise einen teratogenen Effekt haben, was speziell im Fall der Endometriose (Frauen im reproduktiven Alter, häufig mit Kinderwunsch!) von grosser Bedeutung ist. Ein möglicher Ansatz wäre eine direkte Reduktion des sezernierten VEGF-Levels. In einem In-vitro-Versuch mit immortalisierten epithelialen Endometriosezellen konnte mithilfe von Histondeazetylasehemmern eine deutliche Reduktion des sezernierten VEGF-Levels erzielt werden (14), was eine neuartige, epigenetisch wirkende Therapieform darstellen könnte.

... Statine: künftige Optionen bei Endometriose?

Statine inhibieren die 3-hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(hMG-CoA-)Reduktase und werden in der Therapie der Hypercholesterinämie eingesetzt. Statine scheinen aber auch eine Wirkung auf Signalkaskaden zu haben, welche in der Regulation der Zellproliferation und Apoptose ihre Funktion haben. Zudem haben Statine möglicherweise eine antioxidative Aktivität. Studien haben zeigen können, dass endometriale Stromazellen nach Behandlung mit Statinen eine verminderte Adhäsionsfähigkeit haben, wodurch die Invasion, Proliferation und Angiogenese reduziert werden konnten. Dieser Ansatz ist sicherlich sehr interessant, klinische Studien sind aber noch ausstehend und sollten bis zum routinemässigen Einsatz abgewartet werden. ❖

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Patrick Imesch
Oberarzt
E-Mail: patrick.imesch@usz.ch

Dr. med. Eleftherios P. Samartzis
Prof. Dr. med. Daniel Fink
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich

Quellen:
1. Giudice LC.: Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med. 2010; 362(25): 2389–2398. Review.
2. Giudice LC, Kao LC.: Endometriosis. Lancet. 2004; 364(9447): 1789–1799. Review.
3. Hurxthal LM, Smith AT: Treatment of endometriosis and other gynecologic conditions with large doses of estrogens. N Engl J Med. 1952; 247(10): 339–343.
4. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15; (2): CD004753. Review.
5. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N.: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2008; 90(5):1583–1588. Epub 2007 Dec 27.
6. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S.: Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2010; 94(2): 464–471. Epub 2009 May 13.
7. Brown J, Pan A, Hart RJ.: Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (12): CD008475. Review.
8. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM.: Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4): CD005072. Review.
9. 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(3): 485–488.
10. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H.: Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. Fertil Steril. 2009; 91(3): 675–681. Epub 2008 Jul 23.
11. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C.: Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010; 25(3): 633–641. Epub 2010 Jan 19.
12. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T.: The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. Hum Reprod. 2004; 19(1): 160–167.
13. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI.: Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. Reprod Sci. 2011 Jul; 18(7): 614–622. Epub 2011 Jan 25.
14. Imesch P, Samartzis EP, Schneider M, Fink D, Fedier A.: Inhibition of transcription, expression, and secretion of the vascular epithelial growth factor in human epithelial endometriotic cells by romidepsin. Fertil Steril. 2011; 95(5): 1579–183. Epub 2011 Feb 4.

Erstpublikation in «GYNÄKOLOGIE» 3/12.