

# Medikamentöse Behandlung bei Endometriose

## Individuelle Therapiekonzepte

Die Endometriose, zweithäufigste benigne Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter, ist wegen sehr unterschiedlich ausgeprägter und oft unspezifischer Beschwerden in der Praxis schwierig zu diagnostizieren, sodass die Therapie oft erst Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome erfolgt. Im Folgenden werden medikamentöse Therapiekonzepte unter Berücksichtigung entscheidender Kriterien (bezüglich Krankheit, Beschwerden, Alter, Kinderwunsch der Patientin) dargestellt, wie sie von der Europäischen Endometrioseliga aktuell empfohlen werden.

HANS-RUDOLF TINNEBERG, FERDHY SUWANDINATA, KONSTANTIN MANOLOPOULOS

Die hormonabhängige Erkrankung Endometriose wird bei Frauen zwischen dem 12. und 80. Lebensjahr beschrieben. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosesicherung liegt bei 28 Jahren (1). Die Prävalenz bei Frauen im reproduktiven Alter wird in der Allgemeinbevölkerung mit 4 bis 12 Prozent angegeben (2), die Prävalenz bei Patientinnen mit Kinderwunsch mit 20 bis 71 Prozent. Patientinnen mit Endometriose weisen eine aberrante Expression von Genen und Genprodukten auf. Derartige Aberrationen in Kombination mit metabolischen Veränderungen könnten für eine bevorzugte ektopische Ansiedlung von Endometrium und für Implantationsstörungen prädisponieren.

### Grundlagen der medikamentösen Behandlung

Für den gezielten Einsatz einer Therapie sind die makroskopische und die mikroskopische Differenzierung der Endometrioseaktivität und -ausdehnung erforderlich (was durch die diagnostische Laparoskopie unter Weisslichtbedingungen erfolgt) sowie die histologische Sicherung durch Biopsie (Goldstandard). Weiterhin ist die symptombezogene Behandlung (Endometriose-assoziierte Schmerzen oder Sterilität) einzubeziehen.

Weitere Kriterien bei der Erstellung einer Therapieempfehlung sind:

- das Stadium der Endometriose
- das Alter der Patientin
- Art der Endometrioseherde (diffus, infiltrierend, zystisch)
- die Beschwerden der Patientin (Endometriose-assoziierte Schmerzen)
- eventueller Kinderwunsch.

Zudem gilt: Minimale Endometrioseherde, die keine

Beschwerden machen, müssen nicht therapiert werden (z.B. bei einem symptomlosen Zufallsbefund im Rahmen einer Sterilisation).

Das *therapeutische Vorgehen bei Vorliegen von Beschwerden* oder ausgedehnter Endometriose basiert auf drei Säulen:

1. *Operatives Vorgehen* (Laparoskopie/Laparotomie) mit Sanierung der Endometrioseherde (Exzision, Vaporisation, Koagulation) oder Entfernung von Endometriosezysten (ggf. kombiniert mit Adhäsionolyse)
2. *Medikamentöse Therapie* (GnRH-Agonisten, Danazol, Gestagene, orale Kontrazeptiva, Antiphlogistika)
3. *Kombination von operativer und medikamentöser Therapie.*

Als Besonderheit der Endometriose ist eine autonome, weitestgehend zyklusunabhängige Östrogenproduktion bei verminderter Östrogeninaktivierung anzusehen. Daraus resultiert die für endometriotisches Gewebe charakteristische Dauerstimulation. Wesentlich dafür wird die im Vergleich zu normalem Endometrium erhöhte Aktivität des Enzyms Aromatase sowie die Verminderung des Enzyms 17- $\beta$ -Hydroxydehydrogenase im Gewebe sein. Durch den erhöhten lokalen Spiegel an 17- $\beta$ -Östradiol und entsprechender Metaboliten kommt es zu einer erhöhten Produktion von Prostaglandin-E<sub>2</sub>, welche wiederum die Aromataseaktivität weiterhin erhöht. Dieser Teufelskreis begünstigt die weitere Ausbreitung der Endometriose.

Neben einer Östrogendominanz ist für die Persistenz der Endometriose eine relative Progesteronresistenz von Bedeutung. So findet sich in endometriotischen Herden eine isolierte Expression der inhibitorisch wirksamen Progesteronrezeptor-Isoform Typ  $\alpha$ , bei

fehlender Expression der stimulatorischen Isoform Typ  $\beta$ . Zusätzlich findet sich eine Dysregulation der Isoformen Typ  $\alpha$  und  $\beta$  im eutopen Endometrium. Auf diese Weise wird auch eine Downregulation der Östrogenrezeptoren verhindert, was wiederum die Östrogendominanz verstärkt. Damit ist gut nachzuvollziehen, dass bislang alle medikamentösen Therapiekonzepte auf die Minimierung des Östrogeneinflusses zielen.

Bedauerlicherweise findet sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine medikamentöse Therapie, die für sich in Anspruch nehmen kann, trotz Berücksichtigung der aufgezeigten pathogenetischen Mechanismen eine nachweisbare, dauerhafte Heilung der Endometriose zu ermöglichen. *Somit muss als hohes Ziel der Therapie gelten, die Lebensqualität der Betroffenen in dem*

### Medikamentöse Therapie der Endometriose

Problem	Präparat	Bemerkung
Junge Patientin	Orale Kontrazeptiva: Ethinylöstradiol + Progestagen in fixer Kombination	Einnahme im Langzeitmodus zur Vermeidung der Menstruation über mind. 6 Monate «off-label use»
Ausgeprägte Endometriose	GnRH-Analoga, Gestagene, nichtsteroidale Antirheumatika	Bei Beschwerden durch Östrogenmangel ggf. «add-back»-Therapie
Sterilitätspatientin	GnRh-Analoga (z.B. als 3-Monats-Depot über 6 Monate)	Die Downregulation kann unmittelbar vor der ovariellen Stimulation erfolgen, ohne dass eine Abbruchblutung eintritt.
Adenomyosis	Hormonspirale (Levonorgestrel)	Insbesondere bei diffuser Adenomyosis
«Ersatztherapie»	Aromatase-Inhibitoren, Angiogenese-Inhibitoren, Hormonrezeptormodulatoren, Immunmodulatoren, COX-2-Hemmer	Präparate im «off-label use», insbesondere bei gleichzeitigem Kinderwunsch liegen unzureichende Erfahrungen vor.

Tabelle: Exemplarische Zuordnung von Medikamenten zu speziellen Problemsituationen. Die «Ersatztherapie» steht für solche Substanzen, die neueren, überwiegend in Studien abgesicherten therapeutischen Überlegungen entsprechen.

*Masse zu erhöhen, dass sie ein normales Leben führen können. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass jede medikamentöse Therapie nur in Kombination mit der operativen Therapie zu verstehen ist. Insbesondere ausgedehnte En-*

dometrioseherde können nur operativ saniert werden. Eine medikamentöse Therapie dient der Stabilisierung des Befundes und Vermeidung eines Rezidivs. Weiteres Ziel einer medikamentösen Therapie ist die Vermeidung von kurz- bis mittelfristigen Nebenwirkungen bei möglichst guter Reduktion der erkrankungstypischen Symptome. Hierbei ist insbesondere auf den Östrogenentzug hinzuweisen, der neben nachteiligen psychischen Auswirkungen auch zu einer dauerhaften Entmineralisierung des Knochens führt.

### **Individuelle Therapiekonzepte**

#### **Sehr junge Patientinnen ohne Kinderwunsch**

Junge Patientinnen mit Endometriose zeigen bei der laparoskopischen Exploration meist eine milde bis moderate peritoneale Verbreitung von Implantaten, welche das Ausmass der ausgeprägten Dysmenorrhö nicht ausreichend zu erklären vermag. Auch bleibt die Abklärung nach einer Adenomyose meist ergebnislos. Bei diesen Patientinnen bietet sich in den meisten Fällen eine kontinuierliche Pilleneinnahme an, da sich auf diese Weise auch das Bedürfnis nach einer effektiven Kontrazeption berücksichtigen lässt. Dabei sind niedrig dosierte Östrogen-Progesteron-Kombinationen zu bevorzugen, die in der Langzeitanwendung, also über mindestens vier bis sechs Monate ohne Pause, eingenommen werden sollten.

*Der Wirkmechanismus der oralen Kontrazeptiva bei Endometriose* zielt auf eine Reduktion der Gonadotropinkonzentration durch Ruhigstellung der Ovarfunktion, eine Reduktion des Menstrualblutes bis hin zur Amenorrhö, eine Dezidualisierung der Endometrioseherde sowie auf eine Downregulation der Zellproliferation und Erhöhung der Apoptoserate im Endometrium.

Auf diesem Wege wird in vielen Studien eine deutliche Schmerzreduktion beschrieben sowie eine Verminderung der endometriosebedingten Beschwerden (Dysmenorrhö, Kohabitationsbeschwerden).

Die European Society of Human Reproduction and Embryology hat in ihren Richtlinien den effektiven Einsatz der

oralen Kontrazeptiva mit der höchsten Evidenzstufe 1a bewertet und mit der Anwendung von Danazol, Gestagenen und GnRH-Analoga gleichgestellt. Die Unterschiede in der Anwendung dieser Substanzgruppen liegen nicht in der Wirksamkeit hinsichtlich der Linderung endometriosebedingter Schmerzen, sondern im unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrum und in der unterschiedlichen Preislage (3).

Die Vorteile der oralen Kontrazeptiva liegen in der sehr guten Verträglichkeit und in den geringen metabolischen Effekten im Vergleich zu Danazol oder GnRH-Analoga. Die endometriosebedingte Schmerzreduktion wird durch viele Studien belegt und beträgt zwischen 57 und 96 Prozent.

Die Nachteile der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva liegen darin, dass Patientinnen, die rauchen und/oder älter als 35 Jahre sind, ein höheres Risiko für Myokardinfarkte, Apoplex und thromboembolische Ereignisse haben. Das Auftreten von irregulären Blutungen, Gewichtszunahme, Brustspannen, Migräne/Kopfschmerzen wird beschrieben.

Die allgemeinen Kontraindikationen oraler Kontrazeptiva haben ihre Gültigkeit auch beim Einsatz bei endometriosebedingten Beschwerden. Trotz der guten Wirksamkeit der Pille bei Endometriose und der geringen Nebenwirkungsrate ist, zumindest in Deutschland, nur der «off-label-use» möglich. Entsprechendes gilt bei weiteren, unten aufgeführten Präparaten.

#### **Patientinnen mit ausgeprägter Endometriose**

Patientinnen mit einer ausgeprägten Endometriose benötigen nach einer operativen Sanierung meist eine Erhaltungstherapie zur langfristigen Absicherung des operativen Ergebnisses. Hier empfiehlt sich die medikamentöse Behandlung mit GnRH-Agonisten über drei bis sechs Monate oder Danazol über drei Monate. Beide sind effektive Behandlungsregime. Die Gabe von oralem Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder oralen Kontrazeptiva ist bei diesen Patientinnen weniger effektiv.

Hinzuweisen ist auf das spezifische Nebenwirkungsprofil der Medikamente: Danazol kann zu irreversibler Vertiefung der

Stimme führen; unter GnRH-Agonisten ist durch die Hypoöstrogenämie mit klimakterischen Beschwerden zu rechnen. Relevant ist ferner, dass die alleinige Gabe von GnRH-Agonisten aufgrund des induzierten erhöhten Osteoporoserisikos auf sechs Monate limitiert ist. Um derartige Nebenwirkungen zu minimieren, wurde die «add-back»-Therapie eingeführt, unter der es im Wesentlichen nur zu einem moderaten Absinken der Östrogenkonzentration bei gleichzeitigem Erhalt der antiproliferativen Wirkung unter der GnRH-Agonisten- respektive Danazol-Behandlung kommt. Zur «add-back»-Therapie können niedrig dosierte Pillen, Gestagene, Bisphosphonate oder auch Tibolon verwendet werden.

#### **Sterilitätspatientinnen**

Eine besonders komplizierte therapeutische Ausgangssituation liegt bei gleichzeitigem Vorliegen von Endometriose und Kinderwunsch vor. Während für den Operateur der Kinderwunsch der Patientin bedeutet, dass die Radikalität des Eingriffes dramatisch reduziert ist, muss bei der medikamentösen Therapie berücksichtigt werden, dass mit jeder hormonellen Therapie per se gleichzeitig das Eintreten einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich oder sogar unmöglich wird.

Eine sich an die operative Sanierung anschliessende medikamentöse Therapie (z.B. mit GnRH-Agonisten für drei bis sechs Monate) empfiehlt sich bei Patientinnen mit aktiver, fortgeschrittener Endometriose. Anschliessend sollte bei weiteren Sterilitätsanzeichen einerseits die Zyklusoptimierung und -überwachung oder die konservative ovarielle Stimulationstherapie kombiniert mit gezieltem Geschlechtsverkehr oder intrauterinen Inseminationen (IUI) erfolgen. Darüber hinaus stellt die ovarielle Stimulationstherapie und anschliessende In-vitro-Fertilisation (IVF) eine weitere Behandlungsmöglichkeit dar. Vor einer IVF-Behandlung ist die Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten für drei bis sechs Monate ebenfalls ratsam.

Patientinnen mit Endometriose haben eine geringere ovarielle Ansprechbarkeit auf Gonadotropine und benötigen höhere Mengen an Medikamenten zur Stimulation als Sterilisationspatientin-

nen, die nicht unter Endometriose leiden.

Gemäss retrospektiven Untersuchungen scheint die Downregulation mit GnRH-Agonisten vor der eigentlichen ovariellen Stimulation die Ergebnisse (Schwangerschaftsraten) zu verbessern. Prospektive Untersuchungen, welche die Downregulation mit GnRH-Agonisten im Short- und Long-Protokoll vergleichen, existieren allerdings nicht. Die vorliegenden Studien belegen aber eine Tendenz zu höherer Schwangerschaftsrate nach Anwendung des Long-GnRH-Agonisten-Protokolls (im Vergleich zum Short- oder Ultrashort-Protokoll). Die Dauer der Downregulation ist unterschiedlich beschrieben: Bei fortgeschrittener Endometriose (Stadium III bis IV) scheint das Ultralong-Protokoll (= 3 bis 6 Monate Downregulation) effektiver zu sein als

Vergleichsprotokolle. Die Vorbehandlung der Endometriosepatientinnen vor der IVF-Behandlung mit Gestagenen oder Danazol zeigt keine Vorteile (5, Wardle et al., 1986). Publiizierte Untersuchungen über die Art des Ovulationsinduktors (hMG oder recFSH) und der Schwangerschaftsrate bei Endometriose sind nicht bekannt (4).

Immer gilt es zu berücksichtigen, dass bei jeder Stimulationstherapie erhöhte Östrogenspiegel resultieren, welche wiederum einen Proliferationsschub für die Endometriose darstellen können.

### **Patientinnen mit Adenomyosis**

Die Adenomyosis uteri ist eine pathologisch-anatomische Variante der Endometriose, bei der endometriales Stroma ohne Drüsenbestandteile ausserhalb seiner anatomischen Grenzen vorliegt.

Zum Entstehungsmechanismus existieren mehrere Theorien :

- Einsprossung von basalem Stroma des Endometriums in das angrenzende Myometrium
- Entwicklung aus undifferenzierten Stromazellen des Myometriums oder aus Gefässwandzellen
- Geschwulstartige Entwicklung sowohl des intrauterinen heterotopen als auch des ektopen endometranen Stromas.

Die meisten in der Literatur beschriebenen Fälle betreffen Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Charakteristische klinische Symptome sind Dysmenorrhö und Blutungsstörungen. Bei der gynäkologischen Untersuchung zeigt sich ein vergrösserter, gelegentlich elastischer Uterus. Die Hysterektomie ist die Therapie der Wahl. Sollte diese Option nicht gewünscht oder angemessen sein, bie-

tet sich neben allen anderen medikamentösen Möglichkeiten als «elegantes» Therapeutikum die Einlage eines intrauterinen Pessars mit Progestagen (Mirena®), welches zu einer unmittelbaren Amenorrhö und einer Reduktion der Proliferation des adenomatösen Gewebes im Myometrium führt.

### Neue Therapieformen

Auf der Basis der oben aufgeführten Pathogenese der Endometriose haben sich einige neuere Therapieverfahren angeboten, die allesamt als «off-label-use»-Therapie formuliert werden müssen:

#### SERM und SPRM

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) und selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM) können zur Therapie der Endometriose eingesetzt werden und sollten ausgewählten Fällen vorbehalten sein. Insbesondere der SERM Raloxifen, mit dem für die Behandlung der Osteoporose reichlich Erfahrung besteht, hat sich bewährt. SPRM sollten nur unter Studienbedingungen eingesetzt werden.

#### Aromatasehemmer

Ähnlich wie in der Therapie hormonabhängiger Mammakarzinome beziehungsweise in der Sterilitätstherapie hat sich die Blockierung der Aromatase und damit Reduktion der extraovariellen Östrogenproduktion auch bei Endometriose bewährt. Insbesondere für Sterilitätspatientinnen könnte sich durch die Kombination von Aromatasehemmer und nachfolgender ovarieller Stimulation eine günstige Therapieoption ergeben.

#### COX-2-Hemmer

Cyclooxygenase-2-Hemmer haben sich insbesondere in der Schmerztherapie

der Endometriose bewährt. Allerdings haben kritische Kommentare zu Nebenwirkungen im Herz-Kreislauf-System auch nach einer Relativierung des Ausmaßes die Anwendung stigmatisiert, sodass die Verordnungen stark zurückgegangen sind.

#### Orale Antidiabetika

Aufgrund der immunmodulierenden Wirkung oraler Antidiabetika (Insulinsensitizer) wurde in Studien deren Anwendung bei der Endometriose untersucht. Dabei wurde eine Hemmung der inflammatorischen Zellen in der Peritonealflüssigkeit beschrieben und ein Rückgang der Rezidivhäufigkeit ermittelt.

---

### Zusammenfassung für die Praxis

Die medikamentöse Therapie der Endometriose stützt sich in sehr leichten Fällen auf die Symptomatik (= symptomatische Behandlung); in mittelschweren bis schweren Fällen ist eine histologische Sicherung der Diagnose und operative Sanierung Voraussetzung für die weitere Behandlung. Insbesondere für junge Frauen, bei denen noch kein Kinderwunsch besteht, bieten sich orale Kontrazeptiva in der Langzeiteinnahme als nebenwirkungsarme Therapie an, wenn gleich es sich dabei um einen «off-label use» handelt. Recht effektiv lässt sich eine Amenorrhö durch Einsatz von Gestagenen und Progestagenen erzielen. Bei schwerer Endometriose oder auch gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch bietet sich eine Behandlung mit GnRH-Analoga an, die einen unmittelbaren Übergang zu einer Sterilitätstherapie ermöglicht. Nebenwirkungen eines Östrogenmangels wie beispielsweise Osteoporose können durch eine «add-back-Therapie» gemildert werden.

Für schwierige Fälle, die sich der etablierten Therapie entziehen, stehen neue Therapieoptionen zur Verfügung wie zum Beispiel Hormonrezeptormodulatoren, Aromatasehemmer, COX-2-Hemmer und orale Antidiabetika.

Zum Bedauern der Autoren muss allerdings zum gegenwärtigen Zeitpunkt festgehalten werden, dass es keine medikamentöse Therapie gibt, welche die Endometriose definitiv beseitigen kann. Bei Bedürfnis nach weiterführender Information, insbesondere für Laien, besteht die Möglichkeit, unter [www.endometriose.de](http://www.endometriose.de) nachzufragen. ■

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg  
Gf. Direktor des  
Zentrums für Frauenheilkunde  
Justus-Liebig-Universität Giessen  
Klinikstrasse 28  
D-35385 Giessen

#### Quellen:

1. Pritts, E.A., Taylor, R.N.: An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2003; 32: 653–667.
2. Scheweppe, K.W.: Endometriose: Was tun – und wann? Frühere Diagnose, bessere Differenzialdiagnose und individuelle Behandlung. *Frauenarzt* 2003; 44: 739–744.
3. Kennedy, S., Bergqvist, A., et al. on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction* 2005; 20 (10): 2698–2704.
4. Manolopoulos, K., Suwandinata, F., Tinneberg, H.-R.: Endometriose und Infertilität. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.* 2005; 2 (5): 291–295.