

FORTBILDUNG

Symptomkontrolle heisst Lebensqualität

Medikamentöse Therapie der Endometriose

Bei der Endometriose handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko, die häufig nicht zu heilen ist. Der Stellenwert der medikamentösen Therapie umfasst die Symptomkontrolle, die Rezidivprophylaxe sowie die Erfüllung eines Kinderwunschs.



Dr. med. Katharina Schiessl
Zürich

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique avec un risque élevé de récurrence, qui souvent ne peut pas être guérie. L'importance de la thérapie médicamenteuse comprend le contrôle des symptômes, la prévention des rechutes et la réalisation du désir d'avoir des enfants.

Die Endometriose ist das Chamäleon unter den gynäkologischen Erkrankungen, sie bleibt uns bis heute rätselhaft und entzieht sich eindeutigen Zuordnungen. Charakterisiert durch das Vorkommen von endometrialem Gewebe in anderen Lokalisationen als dem cavum uteri, sind Herkunft und Ursache bisher nicht mit einer Theorie umfassend zu erklären. Zudem besteht ein sehr loser Zusammenhang zwischen

fassbarer Ausdehnung und subjektiv empfundener Symptomatik. Dabei stellt sich immer wieder die Frage nach der „Henne

und dem Ei“, also nach Ursache und Auswirkung: viele der gefundenen Besonderheiten ektopen Endometriums könnten sowohl ursächlich an der Endometrioseentstehung beteiligt sein, als auch Folge der chronisch auf das Gewebe einwirkenden Entzündung.

Vorsicht ist daher geboten in der zwanglosen Übertragung von Forschungsergebnissen auf therapeutische Strategien, speziell wenn es sich um relativ neue Substanzen handelt und noch ungenügende Daten zu einer Langzeitanwendung vorliegen. Theoretisch aussichtsreich erscheinende Substanzen wie Raloxifen können im klinischen Versuch keine oder gar unerwartete Effekte zeigen (1).

Entscheidungsweg zu einer pragmatischen Therapie

Die Endometriose gehört zu den häufigsten gynäkologischen Erkrankungen der Frau im reproduktiven Alter, ihre Häufigkeit wird auf 5–15% geschätzt. Bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch steigt die Prävalenz auf 20–48% (2). Da es sich um junge Patientinnen handelt und das ektope Endometrium bisher nicht so spezifisch vom eutopen zu unterscheiden ist, dass sich ein gezielter Behandlungsweg anbietet, ist die Risikoabwägung zwischen zu erwartendem Nutzen der Behandlung und gleichzeitigem Schaden oder unerwünschten Wirkungen eine wesentliche Komponente in der Therapieentscheidung.

TAB. 1 Typische Symptomatik

- ▶ Unterbauchschmerzen
- ▶ Dysmenorrhoe
- ▶ Dyspareunie
- ▶ Rückenschmerzen
- ▶ Miktions- und Defäkationsschmerzen
- ▶ Zyklische Blasen/Darmblutungen Sterilität

ABB. 1 Entstehungstheorien

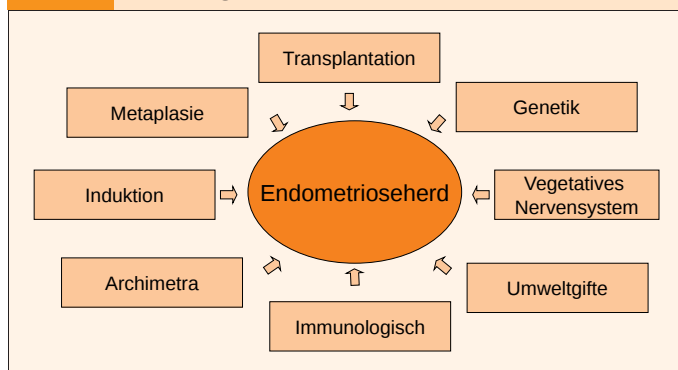


ABB. 2 Medikamentöse Therapieansätze

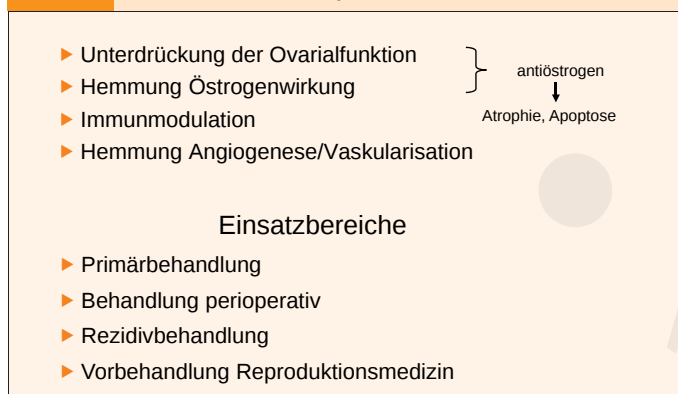
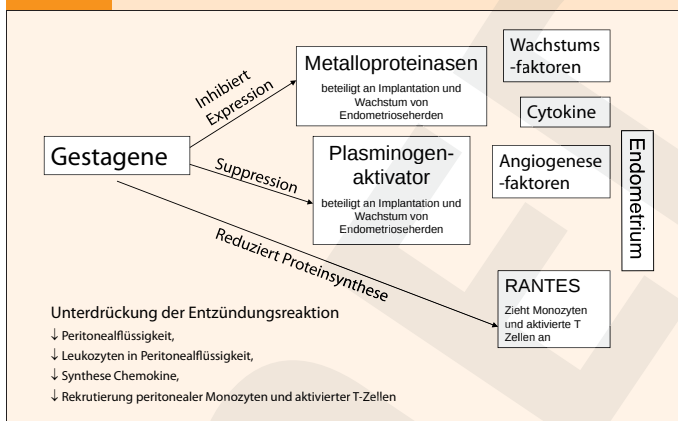


ABB. 3 Wirkung der Gestagene



Eine pragmatische Therapie muss sich zudem an der Lokalisation orientieren und die Symptomatik respektive das Anliegen der Patientin berücksichtigen: Leidet sie unter Schmerzen, die die Lebensqualität beeinträchtigen? In welcher Lebensphase befindet sie sich: hat sie unerfüllten Kinderwunsch oder ist eine Antikonception erwünscht? Bestehen Schwierigkeiten mit der Sexualität allgemein und mit Geschlechtsverkehr? Sind Miktion oder Defäkation problematisch? Stehen die Beschwerden in Zusammenhang mit der Menstruationsblutung?

Ein weiterer Faktor in der therapeutischen Entscheidungsfindung ist der bisherige Verlauf: Ist es eine Erstdiagnose beziehungsweise Erstmanifestation oder sind schon frühere Manifestationen mit spezifischen Behandlungen vorausgegangen? Wie wurden eventuelle vorangegangene Therapien vertragen? Wie lange war die Patientin ohne Symptome?

Medikamentöse Therapie: Substanzen

Medikamentöse Therapieansätze betreffen die Unterdrückung der Ovarialfunktion, die Hemmung der Steroidhormonwirkung, Immunmodulation und Angiogenesehemmung bzw. Beeinflussung der Vaskularisation. Dabei ist bis heute die Östrogendepletion beziehungsweise die Hemmung der östrogenen Einwirkung am Endometrium die erprobteste medikamentöse Therapie. Am erfolgreichsten zeigen sich dabei Therapien, die die endometriale Blutung weitgehend kontrollieren oder stoppen.

Gestagene: Sie wirken in entsprechender Dosierung antiöstrogen, antigonadotrop und atrophierend auf endometriales Gewebe, sie hemmen Matrixmetalloproteinasen, Aromatase und VEGF-Expression. Sie können als kontinuierliche orale Therapie oder lang wirksam als Depotspritze, IUD oder Implantat eingesetzt werden, sind wirksam in der Schmerzbehandlung und senken postoperativ eingesetzt die Rezidivhäufigkeit. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile ist eine individuelle Auswahl in Absprache mit der Patientin möglich, der Einsatz wird vor allem durch das jeweilige Nebenwirkungsspektrum begrenzt.

Alle systemisch wirksamen Gestagene können einen negativen Einfluss auf depressive Verstimmungen haben, gehen mit Blutungsstörungen und (reversiblen) Knochendichteverlust einher. Gewichtszunahme und Akne können besonders bei den Depotpräparaten die Compliance beeinträchtigen, Effluvium kann bei allen Gestagentherapien auftreten. In der Wirkdosis sind sie antioovulatorisch wirksam, so dass sie bei Kinderwunsch keine Option darstellen (3). Präparationen, die als Antikonzeptivum zugelassen sind, werden im Allgemeinen von den Schweizer Krankenkassen nicht vergütet.

Kombinierte Ovulationshemmer: sind in der Endometriosetherapie nur in Form von monophasischen Präparaten sinnvoll. Sie sind gleich wirksam wie GnRh-Analoga zur Schmerzverhütung und beugen einem Endometrioserezidiv vor. Sie sollten bevorzugt im Langzyklus eingesetzt werden (3) und aus theoretischen Überlegungen möglichst gestagenbetont sein. Im Allgemeinen werden sie gut vertragen, aber von den Krankenkassen wegen der Einordnung als Antikonzeptiva nicht vergütet.

GnRh-Analoga: Sie blockieren die Gonadotropinfreisetzung auf hypophysärer Ebene und stoppen damit Follikelentwicklung, Ovulation und ovarielle Östrogenproduktion. Zur Schmerzbehandlung sind sie Placebos deutlich überlegen, nicht aber Danazol, Gestagenen oder monophasischen Ovulationshemmern (4). Einen klaren Vorteil zeigt ihr Einsatz vor einer geplanten IVF- oder ICSI-Behandlung in Bezug auf die Schwangerschaftsrate. Wirksam sind alle Applikationsformen, eine drei Monate überschreitende Therapie-dauer zeigt in Studien keinen zusätzlichen Nutzen (5). Fünf Jahre nach Absetzen beträgt die Rezidivrate 37–74% (6).

Bedacht werden muss der initiale flare-up mit einer massiven Ausschüttung der Gonadotropin-Speicher, so dass der Therapiebeginn vorzugsweise postovulatorisch sein sollte. Bei ausgeprägten Hormonentzugerscheinungen oder längerdauernder Anwen-

TAB. 2 Guidelines Endometriose

- ▶ ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: <http://guidelines.endometriosis.org>
- ▶ AWMF-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045_S1_Diagnostik_und_Therapie_der_Endometriose_05-2010_05-2015.pdf
- ▶ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT24InvestigationEndometriosis2006.pdf>
- ▶ Geneva Foundation for Medical Education and Research: <http://www.gfmer.ch/Guidelines/Gynecology/Endometriosis.htm>
- ▶ Infoplattform: <http://www.endometriosis.org>

TAB. 3 Selbsthilfegruppen Endometriose

- ▶ Endometriose Selbsthilfegruppe Zürich: selbsthilfe@offenetuer-zh.ch
- ▶ Endometriose-Vereinigung Deutschland: info@endometriose-vereinigung.de
- ▶ Endometriose Selbsthilfegruppe UK: www.daisynetwork.org.uk/index.html

dung sollte eine niedrig dosierte gestagenbetonte Hormonsubstitution gegeben werden.

Danazol: ist ein Testosteron-Derivat mit antiöstrogenen, antigonadotropen und androgenen Eigenschaften, das in Dosierungen von 200–800 mg eingesetzt wurde. Als eines der längsterprobten Endometriosetherapeutika ist es hochwirksam, wird allerdings heute aufgrund seines androgenen Nebenwirkungsspektrums (u.a. Stimmveränderung, Hirsutismus, Insulinresistenz, Lipidveränderungen) im deutschen Sprachraum nur noch sehr zurückhaltend eingesetzt. Neue Applikationsformen (Vaginalring, IUD) und niedrigere Dosierungen werden erprobt (3, 7).

Aromatasehemmer: Verhindern die Umwandlung von androgenen Steroidvorstufen zu Östrogen. Aufgrund ihrer ovarstimulierenden Wirkung dürfen sie bei prämenopausalen Frauen nur mit suppressiven Mitteln wie Gestagenen, Ovulationshemmern oder GnRh-Agonisten eingesetzt werden. Einzelne Studien belegen einen zusätzlichen Nutzen, dieser wird häufig mit deutlichen Nebenwirkungen erkaufte. Inwieweit eine Langzeitanwendung sicher und effizient ist, ist anhand der Studienlage derzeit nicht zu beantworten. Ihr Einsatz erfolgt augenblicklich vor allem in Studien oder bei Patientinnen mit massiven Schmerzen. Herde der tief infiltrierenden Endometriose sind jedoch auch nach einer Aromatasehemmertherapie noch aktiv (3, 8). Eindeutige Daten zur Wirksamkeit in der Rezidivprophylaxe stehen noch aus.

Nichtsteroidale Antirheumatika: Sie werden bei Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen mit Erfolg eingesetzt, konnten ihre Effektivität bei Endometriose bisher nicht definitiv beweisen (9). Einzelne Substanzen können bei Langzeitgebrauch schwerwiegende, v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen zeigen. Mittzyklisch eingesetzt können sie ovulationshemmend wirken.

Chinesische Pflanzenmedizin: Sie könnte nach den vorliegenden Studiendaten adäquat oder sogar überlegen einer Danazol- und Gestrinonbehandlung bei weniger Nebenwirkungen sein. Allerdings sind die bisherigen Studien methodisch von so begrenzter Qualität, dass weitere und vor allem randomisiert placebokontrollierte Studien notwendig sind, um diesen Eindruck zu belegen (10). Relevante Studiendaten zum Vergleich mit Gestagenen, GnRh-Analoga oder

Ovulationshemmern fehlen bisher, ebenso Langzeitdaten zu Risiken und Verträglichkeit.

Experimentelle Ansätze und Studien:

Studien zu bekannten und neuen Substanzen wie Pentoxiphyllin, Raloxifen, GnRh-Antagonisten, Anti-TNF α , Progesteronrezeptormodulatoren und Testsubstanzen sind inzwischen abgeschlossen, aber bisher nur zu einem sehr kleinen Teil publiziert (11). Bisher konnte keine der untersuchten Substanzen dabei ihre Überlegenheit zu den etablierten Therapien beweisen.

Leitsymptom Schmerz

Je nach Lokalisation und Krankheitsdauer treten Endometrioseschmerzen üblicherweise in Form von meist zyklusabhängigen Bauchschmerzen, Dysmenorrhoe oder Dyspareunie auf, aber

auch als Dysurie oder Schmerzen bei der Defäkation (5). Symptomatisch wirksam sind alle ovulationshemmenden und Östrogen antagonistisierenden Medikationen, bisher ohne wesentlichen Benefit einer Substanzklasse. Der postoperative Einsatz zur Schmerzprophylaxe scheint keinen Vorteil zu bringen, allerdings ist die Datenlage dazu begrenzt (9). Grundsätzlich ist eine effektive Schmerztherapie unter Einbeziehung schmerztherapeutischer, physiotherapeutischer und psychotherapeutischer Kompetenz ein notwendiger Baustein in der Behandlung (12).

Leitsymptom Kinderwunsch

Da die meisten Endometriosetherapien auf dem Prinzip der Anovulation beruhen, sind sie mit dem Wunsch nach Schwangerschaft nicht vereinbar. Gleichzeitig ist die Fertilität bei Endometriosepatientinnen vermindert. Im Gegensatz zur operativen Therapie ist eine medikamentöse Vorbehandlung bei niedriggradiger Endometriose nicht vorteilhaft. Der postoperative Einsatz eines GnRh-Analogons zeigt dagegen Vorteile bei geplanter reproduktionsmedizinischer IVF/ICSI-Therapie (9). Trotz der kurzfristig hohen Östrogeneinwirkung haben diese Patientinnen keine höhere Rezidivneigung als andere Kinderwunschpatientinnen (13).

Postmenopause

Die Postmenopause ist eigentlich die „natürliche“ Heilung der Endometriose durch Entzug des proliferationsfördernden Östrogens, allerdings gibt es einzelne Berichte neuauftretender Endometrioseherde bei postmenopausalen Frauen ohne Hormontherapie. Sollte eine Frau nach schwerer Endometriose einer Hormontherapie bedürfen, sollte diese möglichst niedrig dosiert und aus theoretischen Überlegungen immer mit Gestagenen kombiniert werden.

Therapiestrategie

Von entscheidender Wichtigkeit ist die Erkenntnis von Patientin und behandelnder Ärztin, dass es sich bei der Endometriose um eine chronisch entzündliche Erkrankung handelt (14). Sie weist ein hohes Rezidivrisiko auf (20–80 %) und kann die Lebensqualität der Betroffenen bis hin zur Invalidisierung beeinträchtigen. Das thera-

peutische Konzept muss daher ein umfassendes und lang anhaltendes sein, um chronische Krankheitsverläufe zu vermeiden. Häufig wird die Endometriose nicht zu heilen sein, aber unser Ehrgeiz sollte die bestmögliche Kontrolle der Symptomatik anstreben und der Betroffenen eine zumindest akzeptable Qualität ihres Alltags-, Beziehungs- und Berufslebens ermöglichen. Dazu ist analog der vielgesichtigen Krankheit ein multidisziplinärer Ansatz notwendig (2). Die medikamentöse Therapie hat darin ihren festen Platz als symptomatische Therapie, aber auch als Rezidivprophylaxe (9) und in der Erfüllung des Kinderwunsches.

**Dr. med. Katharina Schiessl,
PD Dr. med Brigitte Leeners, Zürich**

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstr. 10, 8091 Zürich
katharina.schiessl@usz.ch

Literatur:

1. Stratton, P., et al., Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008. 111(1): p. 88-96.
2. Halis, G., S. Mechsner, and A.D. Ebert, The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. 107(25): p. 446-55; quiz 456.
3. Ferrero, S., V. Remorgida, and P.L. Venturini, Current pharmacotherapy for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2010. 11(7): p. 1123-34.
4. Abou-Setta, A.M., H.G. Al-Inany, and C.M. Farquhar, Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD005072.
5. Brown, J., A. Pan, and R.J. Hart, Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. 12: p. CD008475.
6. Waller, K.G. and R.W. Shaw, Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril*, 1993. 59(3): p. 511-5.
7. Cobellis, L., et al., A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril*, 2004. 82(1): p. 239-40.
8. Nawathe, A., et al., Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG*, 2008. 115(7): p. 818-22.
9. Kennedy, S., et al., ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 2005. 20(10): p. 2698-704.
10. Flower, A., et al., Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD006568.
11. Guo, S.W., et al., A call for more transparency of registered clinical trials on endometriosis. *Hum Reprod*, 2009. 24(6): p. 1247-54.
12. Leeners, B. and B. Imthurn, [Psychosomatic aspects of endometriosis--current state of scientific knowledge and clinical experience]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 2007. 47(3): p. 132-9.
13. D'Hooghe, T.M., et al., Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril*, 2006. 86(2): p. 283-90.
14. Bulun, S.E., Endometriosis. *N Engl J Med*, 2009. 360(3): p. 268-79.

Take-Home Message

- ◆ Bei Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen an mögliche Endometriose denken
- ◆ Die Beschwerdesymptomatik korreliert nicht mit dem Schweregrad des Endometriosebefalls
- ◆ Es handelt sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko, daher Rezidivprophylaxe bedenken
- ◆ Therapeutische Interventionen sollten aufeinander abgestimmt erfolgen