

Gutes Gewebe am falschen Platz: Endometriose an Eierstock und Eileiter.

Endometriose: Heilung kaum in Sicht

Ziel der Therapie ist es, die Herde zu verkleinern, den Progress zu stoppen, die Rezidivrate zu reduzieren und Schmerzen zu lindern. Welche individuellen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, zeigt Dr. med. Klaus Bühler, Langenhagen/Hannover, im Überblick.



Dr. med. Klaus Bühler, Langenhagen/Hannover

■ Endometriose, eine estrogenabhängige Erkrankung, stellt zusammen mit den Myomen die häufigste gynäkologische Erkrankung der Frau in der fortpflanzungsfähigen Lebensphase dar. Die Therapie der Endometriose hängt von der Lebenssituation der betroffenen Patientin ab: Wie alt ist die Patientin? Besteht aktueller oder prospektiver Kinderwunsch? Oder stehen typische, oft aber verkannte Endometriose-bedingte Schmerzen im Vordergrund? Dazu gehören Dysmenorrhö, zyklische, später chronische Unterbauchschmerzen, eine meist positionsabhängige Dyspareunie, Darmsymptome/Dyschezie, Dysurie, Blutungsstörungen und die auffällige Häufung „unspezifischer“ Symptome.

Endometriose wird trotz eindeutiger Symptome häufig erst dann diagnostiziert, wenn es um die Abklärung von Fertilitätsstörungen geht. Das Therapiespektrum umfasst neben der chirurgischen Sanierung die medikamentös-endokrinen Therapieansätze, die Kinderwunsch-Behandlung, schmerztherapeutische Optionen, Kombinationstherapien sowie komplementäre Behandlungsmaßnahmen. Daraus wird deutlich, dass diese in jedem Fall individuell geplant und durchgeführt werden muss, auch wenn die Vielzahl existierender Behandlungsschemata den Eindruck vermitteln könnte, eine Endometriose-Therapie liefe immer gleichförmig, standardisiert ab. Dies ist umso mehr der Fall, als Endometriose leider ein hohes Rezidivrisiko aufweist und Behandlungen häufig wiederholt werden müssen.

Deshalb sind neben der Wirksamkeit auch Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Alter und Lebensplanung der Patientin und der bisherige Krankheitsverlauf in der Therapieplanung unbedingt zu berücksichtigen.

Da Heilung im klassischen Sinne in vielen Fällen nicht zu erzielen sein wird, kann das Ziel oft nur darin gesehen

werden, für die Patientin im aktuellen Lebensabschnitt ein möglichst hohes Maß an Lebensqualität mit wenig Belastung zu erreichen.

Daraus ergibt sich die breite Vielfalt des Einsatzes medikamentöser Therapieformen von der gezielten, perimenstruellen Einnahme von Analgetika bis hin zur gegebenenfalls jahrelangen hormonellen Unterdrückung der ovariellen Aktivität. Dabei ist der rein symptomatische Einsatz von Analgetika und niedrig dosierten Hormonpräparaten zu unterscheiden von endokrinen Therapien mit dem Ziel, Größe und Aktivität von Endometriose-Herden zu beeinflussen.

Die Ziele einer medikamentösen Endometriose-Therapie können somit folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Verkleinerung der Herde
- Progressionsprophylaxe
- Reduktion der Rezidivrate
- Schmerzreduktion

Symptomatische Therapie

Analgetika: Diese Präparate setzen betroffene Frauen häufig in Selbstmedikation bei perimenstruellen, zyklischen Beschwerden, insbesondere der Dysmenorrhö, ein. Angewandt werden in erster Linie Wirkstoffe wie Ibuprofen, Diclofenac und Acetylsalicylsäure. Viele Patientinnen greifen auch zu Butylscopolamin-Präparaten (mit oder ohne Paracetamol).

Es bewährt sich, wenn die Betroffenen die Einnahme dieser Präparate schon ein bis zwei Tage vor Einsetzen der Regelblutung beginnen.

Unter Berücksichtigung der bekannten gastro-intestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen kann eine solche Therapie zum Beispiel für eine Frau am ►

► Ende der Reproduktionsphase, mit nur an wenigen Tagen oder gar Stunden perimenstruell auftretenden Beschwerden ohne weiteren Kinderwunsch dazu ausreichen, mit wenig Aufwand ein hohes Maß an Lebensqualität zu erzielen.

Der Einsatz von COX-2-Inhibitoren ist zurzeit noch als experimentell



Laparoskopischer Befund:
Intraabdominaler Befall an Uterus und Peritoneum.



Sonografisches Beispiel:
Endometriose-Zyste am Ovar – deutlich zu erkennen ist die glatt begrenzte Raumforderung mit homogenem Inhalt.

zu bezeichnen. Es bleibt abzuwarten, wie in weiteren Studien das mögliche Risiko gastro-intestinaler und kardiovaskulärer Komplikationen im Vergleich zu anderen NSAR eingestuft werden wird. Vom therapeutischen Ansatz her ist diese Stoffgruppe aber interessant, da nicht nur eine inhibierende Wirkung auf die Prostaglandin-Synthese beschrieben wird, sondern auch ein kausaler Ansatz durch die Hemmung der lokalen Estradiol-Produktion.

Hormone: Zielt der Einsatz von Hormonen darauf ab, durch Zyklusregulierung (zyklische Gabe) die Schmerzen zu reduzieren oder die monatliche Blutung (kontinuierliche

Gabe) zu unterdrücken, so ist auch dies lediglich als eine symptomatische Therapie zu werten. In den dabei verwendeten Dosierungen ist nicht mit einer direkten Wirkung auf das endometriotische Gewebe selbst zu rechnen.

Gestagene: In Deutschland werden für die orale Gestagen-Behandlung überwiegend Norethisteronacetat oder Medroxyprogesteronacetat in einer Dosierung von 5 bis 10 mg täglich eingesetzt. Diese werden im Allgemeinen zyklisch (fünfter beziehungsweise 15. bis 24. Zyklustag) oder dauernd mehrere Monate lang verabreicht. Bei der Dauertherapie treten, zumindest anfänglich, häufig Durchbruchblutungen auf. Bei einer regelartigen Blutung oder anhaltenden Spottings (mehr als sieben Tage) unter der Dauergabe ist eine drei- bis fünftägige Einnahmepause einer Dosiserhöhung vorzuziehen. Empfehlenswert ist es in diesen Fällen, die Suppression zu überprüfen und gegebenenfalls die Dosierung zu steigern.

Gestagenhaltiges IUP: Eine Alternative stellt für bestimmte Frauen das gestagenhaltige Intrauterin-Pessar dar (tägliche Abgabe von 20 µg Levonorgestrel). Intrauterin induziert die hohe Konzentration von Levonorgestrel eine Atrophie der endometriellen Drüsen sowie eine Pseudo-Dezidualisierung des Stromas. Auch werden eine Downregulierung der endometriellen Zellproliferation, das Abfallen der apoptotischen Aktivität sowie antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte durch die lokale Freisetzung von Levonorgestrel beschrieben.

Zwei Studien haben die Wirkung dieses hormonhaltigen IUP bezüglich der Schmerzreduktion bei Endometriose getestet. In beiden Untersuchungen wurde eine hohe Patientenzufriedenheit beschrieben. Die Anwendung dieses IUP ist insbesondere für Frauen mit Dyspareunie und Dysmenorrhö bei Adenomyosis uteri oder rektovaginaler Endometriose geeignet.

In einer Studie, in der Frauen mit peritonealer Endometriose, die insbesondere an Dysmenorrhö und azyklischen Unterbauchschmerzen litten, über sechs Monate mit ►



► diesem IUP behandelt wurden, wurde eine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik bei gleich bleibenden Stadien beobachtet. Azyklische Unterbauchschmerzen besserten

sich dagegen nicht. Nach Entfernung der Spirale regeneriert sich das Endometrium ohne Fertilitätseinschränkung innerhalb von ein bis zwei Monaten.

Somit stellt dieses IUP eine gute Therapiealternative insbesondere bei Frauen mit rektovaginaler Endometriose, Adenomyosis uteri sowie auch peritonealer Endometriose mit schwerer Dysmenorrhö dar, die keinen aktuellen Kinderwunsch haben und die aus medizinischen oder persönlichen Gründen keine systemische hormonelle Dauertherapie anwenden können.

Anzumerken ist, dass sich die Wirksamkeit der Spirale erst nach einigen Monaten voll entfaltet und vor allem in den ersten sechs Monaten mit Schmierblutungen zu rechnen ist.

den. Bei Thrombose-Risiko sollten eher Präparate der zweiten Generation verwendet werden. Bei androgenen Beschwerden wie Akne und Hirsutismus sind Präparate der dritten Generation sinnvoller. Bei Therapieversagen eines Präparates ist nicht durch Studien nachgewiesen, ob ein Wechsel auf ein anderes effektiv ist.

Zu den häufigen unerwünschten Nebenwirkungen gehören unter anderem Durchbruchblutungen, Übelkeit, Brustspannen, Gewichtszunahme und Kopfschmerzen.

Die Datenlage hinsichtlich einer erfolgreichen Rezidivprophylaxe unter der Therapie mit OC ist derzeit unzureichend. Eine Studie, in der OC postoperativ zyklisch über einen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht wurden, zeigte bei betroffenen Frauen nach zwölf Monaten eine signifikant geringere Rezidivrate als bei Frauen, die Placebo erhielten. Nach 24 und 36 Monaten Beobachtungszeitraum war kein signifikanter Vorteil mehr zu erkennen. Es fehlen Studien, die die Dauer des rezidivfreien Intervalls unter der kontinuierlichen Dauerbehandlung mit OC überprüfen.

Bei der Verschreibung von Gestagenen (oral oder IUP) beziehungsweise der OC muss aber ein meistens bestehender Off-label-Use beachtet werden. Nur wenige Gestagen-Präparate sind ausdrücklich (siehe Rote Liste, Sept. 2007, www.rote-liste.de) zur Therapie der Endometriose oder Menstruationsbeschwerden zugelassen. Von den OC ist aktuell nur bei einem Präparat die Indikation: „Dysmenorrhö“ vermerkt.

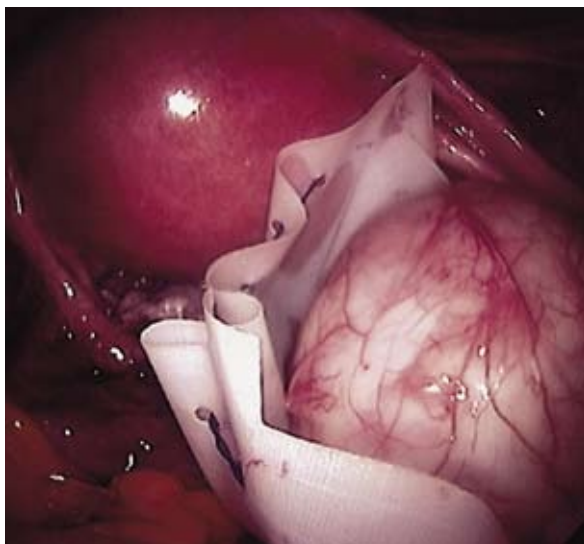
Endokrine Therapie

Gestagene: Werden Gestagene mit dem Ziel eingesetzt, direkt auf das endometriotische Geschehen selbst einzuwirken, so müssen sie deutlich höher dosiert werden (zum Beispiel MPA 30, 50 oder 100 mg täglich; Medrogeston 50 bis 75 mg täglich). Dahinter steht die Überlegung, einen schwangerschaftsähnlichen hormonellen Zustand zu erzielen („Pseudo-Pregnancy-Regime“). Gestagene zeigen eine antiinflammatorische Wirkung, indem sie Entzündungsmediatoren in der Peritonealflüssigkeit reduzieren. Außerdem scheinen sie die Apoptose-Rate im Endometrium von Endometriose-Patientinnen zu erhöhen. Es gibt Hinweise, dass es auf molekularer Ebene zu einer Hemmung der Matrix-Metalloproteinasen kommt, die für die Implantation und das ektope Wachstum des Endometriums essenziell sind.

Allerdings muss bei diesen Dosierungen mit deutlich mehr Nebenwirkungen gerechnet werden. Zu den häufigen unerwünschten Effekten zählen Gewichtszunahme und Wasserretention (40 bis 50 Prozent), Akne (20 Prozent), Brustspannen (zehn Prozent), Kopfschmerzen (zehn Prozent), Hitzewallungen, trockene Scheide, Haarausfall und Knochendichteverlust, Stimmungsschwankungen (zehn Prozent) sowie die ungünstige Beeinflussung des atherogenen Indexes (LDL/HDL).

Um eine schnelle und optimale antigonadotrope Wirkung (Amenorrhö) zu erzielen, sollte die Gestagen-Monotherapie grundsätzlich am Zyklusanfang (erster bis zweiter Zyklustag) beginnen. Die Gestagen-Monotherapie ist bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit für eine Langzeitbehandlung geeignet. Sie führt zu keiner signifikanten Reduktion des Schweregrades der Endometriose, wie eine Metaanalyse zeigt. ►

Endometriose-Zyste im Bergungssack



Orale Kontrazeptiva (OC) werden neben den NSAR und den Gestagenen in der Praxis sehr häufig zur Behandlung der primären und sekundären Dysmenorrhö eingesetzt. Wie bei den Gestagenen beruht die therapeutische Wirkung auf dem „Pseudo-Pregnancy-Regime“. Es kommt zu einer antigonadotropen Wirkung und zur Suppression der ovariellen Estrogen-Produktion. Dabei soll der hypöestrogene, hypergestagene Zustand die Dezidualisierung, die bindegewebige Umwandlung und die Atrophie der Endometriose-Läsionen bewirken.

Bewährt haben sich gestagenbetonte monophasische Kombinationspräparate, die kontinuierlich, ohne Pause, über mindestens sechs Monate appliziert werden. Wenn die Medikamente gut vertragen werden, können sie über ein bis zwei Jahre, gegebenenfalls auch über einen längeren Zeitraum, verschrieben werden. Die Vorteile gegenüber den reinen Gestagen-Monopräparaten liegen in der besseren Zykluskontrolle und dem höheren kontrazeptiven Schutz bei jungen Frauen.

Die Effektivität der verschiedenen OC in der Schmerztherapie scheint vergleichbar zu sein. Da es aber keinen direkten Vergleich der Pillenpräparate gibt, sollte die Wahl nach dem Nebenwirkungsprofil getroffen wer-



► Bei den Progesteron-Derivaten ist jedoch im Gegensatz zu Norethisteron die mögliche Abnahme der Knochendichte (Osteoporose-Risiko) ein limitierender Faktor.

Parenterale Gestagen-Präparate sind prinzipiell zur Endometriose-Therapie geeignet, sollten aber nur in speziellen Ausnahmefällen angewendet werden, da wegen der Depotwirkung ein Absetzen, zum Beispiel bei Nebenwirkungen oder Kinderwunsch, nur stark verzögert möglich ist.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten: GnRHa binden mit einer verlängerten Halbwertszeit an die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse. Nach einem anfänglichen Gonadotropin-Flush kommt es zur „Downregulierung“ der Gonadotropine LH und FSH, das heißt, zu einem hypogonadotropen, hypogonadalen Zustand. Diese funktionelle Oophorektomie bewirkt eine Reduktion der endogenen Estradiol-Produktion der Ovarien, die den Werten menopausaler Frauen entspricht. Gewöhnlich wird schnell eine therapeutische Amenorrhö erreicht.

Um einen sogenannten initialen „flare-up“ (Anstieg der Gonadotropine mit nachfolgender Stimulation der Ovarialfunktion bis hin zur Ovulation) zu vermeiden, sollte die erste Injektion in der Mitte der Gelbkörperphase (um den 22./23. Zyklustag) oder in Überlappung mit einer Gestagen- beziehungsweise OC-Applikation erfolgen.

Die in Deutschland verfügbaren GnRH-Agonisten können nasal, intramuskulär oder als subkutanen Implantat verabreicht werden. Keine der Applikationsformen ist bei guter Compliance in ihrer Wirksamkeit der anderen überlegen. Die in der Tabelle unten aufgeführten Präparate führten je nach Schweregrad der Endometriose zu einer signifikanten Reduzierung des rAFS-Scores auf 42 bis 51 Prozent (20 Wochen Behandlungsdauer) und zu einer Verbesserung der Symptome, insbesondere der Schmer-

zen, in 73 bis 89 Prozent der Fälle. Nur für GnRHa ist eine wirksame Schmerzreduktion nach Versagen einer anderen primären hormonellen Schmerzbehandlung nachgewiesen. Die Rezidivrate wird sieben Jahre nach GnRHa-Therapie mit 25,6 Prozent beim Stadium I (rAFS) und mit 66,7 Prozent beim Stadium IV angegeben. Eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls wurde in Studien für postoperativ applizierte GnRHa belegt, wobei sich das rezidivfreie Intervall mindestens um die Zeit der Behandlungsdauer verschiebt. Ob die Kombination mit einem Aromatasehemmer noch bessere Ergebnisse bringen wird, müssen zurzeit laufende Studien zeigen.

Eine präoperative GnRHa-Behandlung führt zwar zu einer Reduktion der Endometriose-Läsionen, erzielt aber kein besseres Ergebnis für die Patientinnen.

Die Nebenwirkungen der Präparate erklären sich aus dem anhaltenden Estrogen-Entzug: Hitzewallungen und Schweißausbrüche (80 bis 90 Prozent), Schlafstörungen (60 bis 90 Prozent), Trockenheit der Scheide (30 Prozent), Kopfschmerzen (20 bis 30 Prozent), Stimmungsänderungen (zehn Prozent). Des Weiteren kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte (sechs bis zwölf Prozent bei sechsmonatiger Behandlungsdauer). Diese ist mit der Abnahme während einer sechsmonatigen Stillperiode vergleichbar.

Die Dauer der Downregulation der Ovarialfunktion sollte daher im Regelfall sechs Monate nicht überschreiten. Bereits vor dem Erreichen dieser Therapiegrenze kommt es zu einer messbaren Abnahme der Knochendichte. Deshalb sollte auch immer eine endokrine Add-back-Therapie (und gegebenenfalls die Kalzium-Substitution mit Vitamin D3) gegeben werden. Eine transdermale Add-back-Therapie scheint der oralen Applikation überlegen.



Endometriose – Operationspräparat

Add-back- und GnRHa-Therapie

In kontrollierten, randomisierten Studien wurde der Effekt der Add-back-Therapie zur Reduktion der Nebenwirkungen verschiedener GnRH-Analoga bei der Behandlung der Endometriose ohne Einschränkung der Wirksamkeit des GnRH-Analogons bei sechsmonatiger Therapiedauer belegt. Dieser Effekt wird damit erklärt, dass der Schwellenwert der Estradiol-Serum-Konzentration für die Entstehung der Nebenwirkungen niedriger liegt als der, der für das Wachstum der Endometriose-Läsionen erforderlich ist. Unter einer Add-back-Therapie sollte eine Serumkonzentration um 30 bis 40pg/ml E2 erreicht werden.

Eine eindeutige Reduktion peritonealer Endometriose-Läsionen konnte bisher nur für GnRHa belegt werden. ►

Zur Behandlung der Endometriose zugelassene GnRH-Agonisten

Suprecur (Nasenspray)	Buserelinacetat	3× 300 µg täglich
Synarela (Nasenspray)	Nafarelinacetat	2–4× 200 µg täglich
Decapeptyl-Gyn	Triptorelinacetat	3,75 mg/4 Wochen s.c.
Enantone-Gyn	Leuporelinacetat	3,75 mg monatlich s.c.
Trenantone-Gyn	Leuporelinacetat	Dreimonats-Depot s.c.
Zoladex-Gyn	Goserelinacetat	3,8 mg/4 Wochen s.c.



► Bei rektovaginalen und ovariellen Endometriose-Herden kommt es unter hormoneller Downregulation mindestens zu einer No-change-Situation, eine Größenreduktion wird im Allgemeinen nicht erreicht. Die Therapie der ersten Wahl ist in diesen Fällen die operative Sanierung, gefolgt von einer endokrinen Behandlung. Kommt es zu einem Rezidiv, so kann die hormonelle Therapie ohne erneute operative Sanierung indiziert sein.

Die Therapieplanung muss individuell in Abhängigkeit der vorherrschenden Beschwerden und der Lebensplanung der Patientin, dem intraoperativen Befund, dem Alter, den Beschwerden und dem Leidensdruck festgelegt werden. Vor der Durchführung einer medikamentösen Behandlung ist die operative Laparoskopie mit histologischer Sicherung, Stadieneinteilung und möglichst kompletter Sanierung zu empfehlen.

Es ergeben sich je nach Konstellation folgende Therapievorschläge:

Die Patientin hat Symptome, jedoch keinen Kinderwunsch:

Bei minimaler und milder Endometriose (rAFS I bis II) sollte bei Persistenz der Schmerzen nach der operativen Intervention eine systemische Behandlung mit OC oder Gestagen-Monopräparaten eingeleitet werden.

Bei ausgeprägter Endometriose (Stadium III bis IV) und starken Schmerzen sollte postoperativ eine GnRHa-Therapie mit Add-back über sechs Monate zur Behandlung der Beschwerden und zur Rezidivprophylaxe durchgeführt werden. Anschließend ist eine Dauertherapie mit OC oder Gestagen-Monopräparaten zu überlegen.

Die Patientin hat Symptome und möchte schwanger werden:

Bei Endometriose im Stadium I bis II sollten, je nach Alter der Frau, nach laparoskopischer Diagnose und Sanierung nicht mehr als drei Inseminationszyklen durchgeführt werden. Voraussetzung ist, dass die Tubenfunktion nicht gestört ist.

Nicht jede „durchgängige“ Tube ist auch funktionstüchtig. Es kann eher großzügig die Indikation für die In-vitro-Fertilisation gestellt werden. Endometriose-Patientinnen profitieren von einer vorausgehenden GnRHa-Therapie, sodass die ovarielle Stimulierung aus einem Lang-



Familienplanung abgeschlossen? Diese Frage ist entscheidend für die Wahl der Therapie.

oder gar Ultra-Langzyklus zu empfohlen ist.

Bei Endometriose im Stadium III bis IV ist nach operativer Sanierung die großzügige Indikationsstellung für die In-vitro-Fertilisation anzuraten – auch hier aus einem Langbeziehungsweise Ultra-Lang-Protokoll (mindestens dreimonatige Downregulation).

Einen Beitrag zu Rehabilitationsmaßnahmen für Endometriose-Patientinnen lesen Sie im Schwerpunkt dieser Ausgabe auf Seite 46.

Dr. med. Klaus Bühler, Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin, GMP Dres. Müseler-Albers/Arendt/Bühler/Schill, Kinderwunschzentrum Langenhagen & Wolfsburg, Ostpassage 9, 30853 Langenhagen/Hannover, Tel. (05 11) 97 23 00, Fax: (05 11) 9 72 30 49, www.ivf-germany.com, E-Mail: k.buehler@kinderwunsch-langenhagen.de