

Medikamentöse Therapie der Endometriose

Moderne Konzepte für eine maßgeschneiderte Behandlung

CHRISTOPH KECK



Foto: Klaus Rose

Bevor die Behandlungsstrategie bei Patientinnen mit Endometriose festgelegt wird, müssen wichtige Fragen geklärt werden.

Die Indikation zur medikamentösen Therapie der Endometriose muss von den Beschwerden der Patientin, dem Stadium der Erkrankung und dem Ziel der Therapie – beispielsweise bei bestehendem Kinderwunsch – abhängig gemacht werden. Sie ruht bisher im Wesentlichen auf zwei Säulen: der Gabe antiinflammatorischer Substanzen und der Östrogenhemmung. Auch neue Entwicklungen zur Behandlung der Endometriose werden im folgenden Beitrag vorgestellt.

Die Endometriose ist eine benigne Erkrankung bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, wenngleich auch postmenopausal endometriosebedingte Symptome auftreten können. Die Prävalenz der Erkrankung ist unklar. Es wird geschätzt, dass ca. 10% (4–12%)

der weiblichen Bevölkerung betroffen sind [3]. Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ist der Anteil erheblich höher und beträgt – je nach Literaturangabe – zwischen 20–71%.

Die Ätiologie und Pathogenese dieses Krankheitsbildes ist bis heute unklar. Es

wurden verschiedene Theorien zur Entstehung der Endometriose entwickelt, u.a. die Transplantationstheorie, die Metaplasietheorie sowie die Theorie der retrograden Menstruation. Keine dieser Theorien kann jedoch die Pathophysiologie der Endometriose in all ihren Facetten umfassend erklären. Zahlreiche molekularbiologische und -genetische Befunde lassen es plausibel erscheinen, dass die Erkrankung einen „genetischen Hintergrund“ aufweist – ein kausaler Zusammenhang lässt sich jedoch auch hieraus nicht ableiten.

Man muss vermutlich bei der Endometriose von einer multifaktoriellen Ätiologie ausgehen, bei der sowohl genetische, immunologische als auch hormonelle Faktoren zum Tragen kommen. Als Co-Faktoren scheinen bestimmte exogene Noxen, Ernährungsgewohnheiten sowie die ethnische Zugehörigkeit von Bedeutung zu sein.

Die Behandlung der Endometriose ruht von je her auf mehreren Säulen:

- chirurgische Behandlung,
- medikamentöse/konservative Behandlung,
- spezifische Behandlung zur Erfüllung des Kinderwunsches,
- schmerztherapeutische Behandlung,
- komplementäre Behandlungsmodalitäten.

Um entscheiden zu können, welche der o. g. Optionen für die betroffene Patientin in Frage kommt, müssen die Fragen im Kasten (auf Seite 2) beantwortet werden. Erst wenn diese Fragen geklärt wurden, kann mit der Patientin eine auf ihre spezifische Situation abgestimmte Behandlung festgelegt werden. Dabei ist zu beachten, dass in manchen Fällen eine Kombination der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten sinnvoll ist, um z. B.

eine suffiziente Linderung der bestehenden Schmerzen herbeizuführen, aber gleichzeitig den bestehenden Kinderwunsch zu erfüllen.

Wichtige Fragen zur Planung einer adäquaten Therapie

- Welche Beschwerden hat die Patientin?
- Wurde die Endometriose bereits eindeutig gesichert oder handelt es sich um eine Verdachtsdiagnose?
- Ist bereits eine operative „Sanierung“ erfolgt?
- Handelt es sich um ein Rezidiv der Endometriose?
- In welchem Alter ist die Patientin?
- Besteht aktuell Kinderwunsch?

Immunmodulatoren/antiinflammatorische Substanzen

Die Endometriose geht mit Veränderungen der zellulären und humoralen Immunität einher. Darüber hinaus lassen sich sowohl in Endometriose-Läsionen, als auch in der Peritonealflüssigkeit eine Vielzahl von Faktoren nachweisen, die als Modulatoren von Entzündungsprozessen angesehen werden können [3]. Aus diesem Grunde gehören seit jeher antiinflammatorische Substanzen zu den wirksamsten Substanzen bei der Behandlung endometriosebedingter Beschwerden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika

In Endometrioseläsionen konnte eine erhöhte Expression von Zykllooxygenase nachgewiesen werden. Daher kommt den nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), den COX-1- und COX-2-Hemmern entsprechend große Bedeutung zu. COX-1-Hemmer können zu gastrointestinalen sowie renalen Störungen und in Einzelfällen auch zu Blutungsstörungen führen. Daher wurden selektive COX-2-Hemmer entwickelt, die deutlich besser verträglich sind. Im Tiermodell konnte für verschiedene NSAR gezeigt werden, dass sie zu einer Größenreduktion endometriotischer Plaques sowie zu einer Reduktion der Sekretion inflammatorischer Substanzen führen.

Es gibt allerdings lediglich eine klinische Studie zur Wirkung von Rofeco-

xib (25 mg pro Tag) im Vergleich zum Placebo [2]. Die Autoren konnten für Rofecoxib eine signifikante Wirkung auf endometriosebedingte Schmerzen aufzeigen, allerdings wurde dieses Präparat inzwischen wegen potenzieller kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen. Bevor also COX-2-Inhibitoren routinemäßig zur Behandlung der Endometriose eingesetzt werden können, müssen zunächst die derzeit laufenden Studien zu den potenziellen Risiken im Vergleich zu anderen NSAR abgewartet werden.

In der Praxis werden von den NSAR am häufigsten Indometacin, Diclofenac, Acetylsalicylsäure sowie Naproxen eingesetzt. Es hat sich bewährt, dass die Patientin mit der Einnahme dieser Präparate bereits 1–2 Tage vor Einsetzen der Regelblutung beginnt. In vielen Fällen kann man auf diese Weise auch langfristig eine suffiziente Symptomkontrolle erreichen.

Neue antiinflammatorische Substanzen/Immunmodulatoren

In letzter Zeit wurden verschiedene Immunmodulatoren oder antiinflammatorische Substanzen in Tiermodellen untersucht: So wurde für Pentoxifyllin bei der Ratte eine Reduktion endometriotischer Läsionen gezeigt, allerdings konnte dieser Effekt in klinischen Studien bisher nicht bestätigt werden. Das gleiche gilt auch für Interferon- α 2b sowie Thiazolidinedione. Beide Substanzen gelten als Immunmodulatoren und zeigten in vitro bzw. im Tiermodell günstige Effekte auf Endometrioseläsionen. Ebenso wie für Pentoxifyllin gilt aber auch für Interferon- α 2b und Thiazolidinedione, dass bisher der Nachweis eines Therapieeffektes in klinischen Studien fehlt.

Leflunomid gehört zu den Immunmodulatoren, die bislang zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis angewendet werden. Auch diese Substanz wurde im Hinblick auf ihre Wirkung auf Endometriosezellen im Rattenmodell erprobt und zeigte dort einen inhibitorischen Effekt auf das Wachstum von Endometrioseherden. In jüngster Zeit sind allerdings für Leflunomid Bedenken hinsichtlich der Teratogenität geäußert worden. Diese gilt es auszüräumen, bevor das Präparat in weiteren klinischen Studien getestet werden kann.

TNF- α -Inhibitoren

Zu den Immunmodulatoren, die eine hohe Chance haben, schon in naher Zukunft als Endometriosetherapeutikum eingesetzt zu werden, gehören die Tumornekrose-Faktor(TNF)- α -Inhibitoren. Es konnte gezeigt werden, dass TNF- α auf unterschiedliche Weise das Wachstum von Endometriosezellen stimuliert und zusätzlich an der Ausbildung von Adhäsionen etc. beteiligt ist. Beim Affen liegen inzwischen umfangreiche Studien vor, die belegen, dass durch Gabe eines TNF- α -Inhibitors sowohl das Wachstum von Endometrioseläsionen und das Entstehen neuer Endometrioseherde als auch die Entstehung endometriosebedingter Adhäsionen signifikant gehemmt werden kann.

Sollten sich diese Befunde auch in klinischen Studien bestätigen lassen, dann stünde z. B. mit Etanercept[®], einem bereits jetzt für die Behandlung der adulten und juvenilen Arthritis sowie der Psoriasis eingesetzten TNF- α -Blocker eine wirksame Substanz zur Endometriosetherapie zur Verfügung. Grundsätzlich könnte es dabei auch zu einer Schwangerschaft kommen, denn Etanercept[®] zeigt keinen Einfluss auf das normale Zyklusgeschehen. Es muss an dieser Stelle betont werden, dass Etanercept[®] bisher für die Endometriosebehandlung nicht zugelassen ist. So müssen zunächst die Ergebnisse der derzeit laufenden Studien zu diesem Präparat abgewartet werden, bevor über die klinische Anwendung entschieden werden kann.

Endokrine Therapie

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige Erkrankung, das heißt, Östrogene stimulieren die Aktivität der Endometriosezellen, während ein Östrogenentzug die Krankheitsaktivität bremst. Auf dieser Basis wurden Konzepte entwickelt, durch Östrogenentzug eine wirksame Behandlung der Endometriose zu erzielen. Grundsätzlich werden heute in der endokrinen Therapie die folgenden Substanzen eingesetzt:

- orale Kontrazeptiva,
- Gestagene,
- Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge.

Neue Entwicklungen im Bereich der endokrinen Therapie der Endometriose

umfassen vor allem den Einsatz von Aromatasehemmern.

Orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva (OC) gehören neben den NSAR zu den am häufigsten in der First-line-Therapie eingesetzten Präparaten. Insbesondere die Dysmenorrhö lässt sich in sehr vielen Fällen durch die Gabe eines OC gut beherrschen. Das Konzept bei der Gabe von OC beruht auf ihrer Gonadotropin-inhibierenden Wirkung, wodurch die ovarielle Östrogensekretion gehemmt wird. Durch den daraus resultierenden hypoöstrogenen, hypergestagenen Zustand kommt es zur Dezidualisierung, bindegewebigen Umwandlung und Atrophie endometriotischer Läsionen.

Bei der Auswahl des OC sollten gestagenbetonte monophasische Kombinationspräparate bevorzugt werden. Die Präparate können kontinuierlich, ohne Pause über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten angewandt werden. Falls es auf diese Weise zu einer suffizienten Symptomkontrolle kommt, kann das OC über zunächst ein bis zwei Jahre, ggf. auch über einen längeren Zeitraum angewandt werden.

Es ist bis heute strittig, ob OC zu einer signifikanten Senkung der Rezidivrate nach einer operativen Therapie führen, da bisher keine Studien vorliegen, die sich auf die Dauer des rezidivfreien Intervalls unter kontinuierlicher OC-Gabe beziehen.

Ebenso wie für die Gestagengabe, muss bei der Behandlung der Endometriose mit OC beachtet werden, dass die meisten Kontrazeptiva nicht ausdrücklich zur Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen wurden. Das heißt, es handelt sich bei ihrer Verwendung um einen „off-label-use“. Darauf sollte die Patientin hingewiesen werden und das sollte dokumentiert werden, denn bei Einsatz der OC in der Endometriosebehandlung sind prinzipiell die gleichen Risiken und Nebenwirkungen zu beachten, wie beim Einsatz der Präparate zur reinen Kontrazeption.

Gestagene

Die Gabe von Gestagenen zur Behandlung der Endometriose erfolgt nach dem „Pseudo-Pregnancy-Regime“. Das be-

deutet, der Organismus wird in einen schwangerschaftsähnlichen Zustand versetzt und dies führt zur Atrophie der Endometrioseläsionen. Gestagene hemmen die Sekretion pro-inflammatorischer Substanzen in den endometriotischen Plaques und stimulieren die Apoptose endometriotischer Zellen. In vitro konnte gezeigt werden, dass Gestagene durch Inhibition der Matrix-Metalloproteinasen die Implantation und das ektope Wachstum des Endometriums hemmen – ein wichtiger Mechanismus zur Suppression der Ausbreitung endometriotischer Läsionen.

Die Dosierung des Gestagens richtet sich nach dem vorrangigen Therapieziel: Werden Gestagene eingesetzt, um insbesondere die dysmenorrhöischen Beschwerden zu lindern, so reicht es meist aus, Norethisteronacetat oder Medroxyprogesteronacetat (MPA) in einer Dosierung von 5–10 mg täglich einzusetzen. Oft genügt die Gabe des Gestagens vom 15.–25. Zyklustag, aber auch eine Dauertherapie ist möglich.

Soll durch Verabreichung eines Gestagens eine effektive Reduktion der Endometrioseläsionen erzielt werden, so muss höher dosiert werden, z. B. MPA 50–100 mg täglich bzw. Medrogeston 50–75 mg pro Tag. Hierbei muss beachtet werden, dass es dosisabhängig zu einer Zunahme der Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Wasserretention, Akne, Brustspannen, Kopfschmerzen etc., kommen kann. Bei längerfristiger Therapie kann es zu einem ausgeprägten klimakterischen Syndrom mit Hitzewallungen, unzureichender Lubrifikation der Scheidenschleimhaut, Haarausfall, Knochendichteverlust, Stimmungsschwankungen etc. kommen.

Unter Berücksichtigung der o.g. potenziellen Nebenwirkungen sind Gestagene grundsätzlich zur Langzeittherapie der Endometriose geeignet, für die Progesteronderivate ist allerdings – im Gegensatz zu Norethisteron – die Abnahme der Knochendichte als limitierender Faktor zu beachten.

Danazol

Danazol ist ein Gestagen aus der Gruppe der Norethisteronacetate. Danazol gehört zu den wirksamsten Medikamenten zur Behandlung des endometrioseassoziierten

Schmerzes. Als wichtigste Nebenwirkung ist allerdings die androgene Partialwirkung zu nennen. Die Behandlung mit Danazol sollte prinzipiell nicht länger als drei Monate erfolgen, ansonsten ist mit zum Teil irreversiblen androgenisierenden Nebenwirkungen, wie z. B. Stimmvertiefung etc. zu rechnen. Die Patientin muss über solche potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Gestagenhaltige Intrauterinpressare

Als Alternative zur systemischen Gestagengabe kommt für einige Frauen die Applikation eines gestagenhaltigen Intrauterinpressars (IUP) in Frage. Insbesondere bei rektovaginaler Endometriose bzw. Adenomyose kann mit täglicher Abgabe von 20 µg Levonorgestrel eine gute Schmerzkontrolle erreicht werden. Die hohe intrauterine Gestagenkonzentration bewirkt eine Atrophie der Drüsen sowie eine Pseudo-Dezidualisierung des Stromas und es kommt zur effektiven Hemmung der Zellproliferation in den Endometrioseläsionen. Darüber hinaus wirkt die lokale Gestagenapplikation antiinflammatorisch, was ebenfalls zur Schmerzreduktion beitragen dürfte.

Eine wichtige Frage, die immer wieder von Patientinnen vor IUP-Applikation gestellt wird, betrifft die Reversibilität bzw. die Fertilität nach Entfernung der Spirale: Man kann davon ausgehen, dass sämtliche Effekte des IUP innerhalb von ein bis zwei Monaten reversibel sind und dass danach keine Fertilitätseinschränkungen mehr zu erwarten sind. Damit stellt die Gestagengabe durch ein hormonhaltiges IUP insbesondere für diejenigen Frauen eine gute Alternative dar, die aktuell keinen Kinderwunsch haben und die z. B. unter einer rektovaginalen Endometriose oder einer Adenomyose leiden bzw. für Frauen, die aus anderen Gründen eine systemische Hormongabe ablehnen.

GnRH-Analoga

Im Jahr 1977 erhielten A. V. Schally und R. Guillemin den Nobelpreis für Medizin für ihre Arbeiten zu „Peptidhormonen im Gehirn“. Diese Arbeiten legten den Grundstein zur Entwicklung von sogenannten GnRH-Analoga, d. h. Substanzen, die kompetitiv zum nativen GnRH an die entsprechenden Rezeptoren bin-

den. Damit konnte erstmals die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zuverlässig blockiert werden. Durch Gabe eines GnRH-Analogons mit verlängerter Halbwertszeit kommt es – nach anfänglichem Anstieg der Gonadotropinwerte – nach wenigen Tagen zur „Down-Regulation“ von FSH und LH und damit zur Funktionsruhe der Ovarien.

Durch Gabe eines GnRH-Analogons erzielt man also innerhalb kurzer Zeit eine „medikamentöse Ovariectomie“ und induziert dadurch eine Amenorrhö. Man hat sich dieses Prinzip zur Behandlung der Endometriose zu Nutze gemacht. Seit den 80er-Jahren gehören die GnRH-Analoga zum festen Bestandteil der medikamentösen Behandlung der Endometriose. Die Präparate (vgl. Kasten unten) können nasal, intramuskulär oder als subkutanes Implantat eingesetzt werden. Die Applikationsform hat auf den Behandlungserfolg keinen Einfluss. Um den „Flare-up“-Effekt bei der Erstgabe des GnRH-Analogons zu vermeiden, sollte man darauf achten, die erste Injektion etwa in der Mitte der Lutealphase (d. h. ca. 22.–24. Zyklustag) zu verabreichen.

In Deutschland sind die folgenden Präparate zur Behandlung der Endometriose zugelassen:

- Buserelinacetat (Suprecur®)
- Nafarelinacetat (Synarela®)
- Triptorelinacetat (Decapeptyl-Gyn®)
- Leuprorelinacetat (Enantone-Gyn® / Trenantone-Gyn®)
- Gosereleinacetat (Zoladex-Gyn®)

Wirksamkeit der GnRH-Analoga: Für GnRH-Analoga konnte gezeigt werden, dass sie zu einer signifikanten Reduktion der Endometrioseläsionen führen und ebenso zu einer deutlichen Reduktion der endometrioseassoziierten Symptome. Dies gilt auch, wenn zuvor schon andere hormonelle Behandlungsstrategien erfolglos angewandt wurden.

Die Nebenwirkungen einer GnRH-Therapie sind durch ihren hypoöstrogenisierenden Effekt erklärbar, so kommt es bei mehr als dreimonatiger Therapie

bei 80–90% der Patientinnen zu Hitzewallungen und Schweißausbrüchen. Etwa 60–80% der Frauen leiden unter Schlafstörungen. Außerdem sind Trockenheit der Scheide, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen weitere, die Patientin zum Teil sehr belastende Symptome. Für die Beratung der Patientin ist insbesondere die bereits nach mehreren Monaten einsetzende Wirkung auf die Knochendichte relevant: Ohne Add-back-Therapie kommt es bereits bei einer sechsmonatigen Behandlung zu einer Abnahme der Knochendichte um 6–12%.

Add-back-Therapie: Aufgrund der o. g. signifikanten Abnahme der Knochendichte während einer Behandlung mit GnRH gilt heute als Standard, dass nach spätestens sechs Monaten eine Add-back-Therapie mit Östrogenen durchgeführt werden muss. Meist klagen Patientinnen unter einer GnRH-Behandlung bereits nach drei bis vier Monaten über die typischen klimakterischen Symptome, sodass schon aus diesem Grund die Add-back-Therapie erforderlich wird.

Unter einer Add-back-Therapie versteht man eine Östrogensubstitution, die von der Dosierung so angelegt ist, dass die o. g. auftretenden klimakterischen Symptome effektiv kontrolliert werden können. Es soll jedoch unter der Therapie nicht zu einem Wachstum der Endometrioseläsionen kommen. Unter der Add-back-Therapie werden Östradiol-Serumkonzentrationen von 30–40 pg/ml erreicht. Grundsätzlich eignen sich sämtliche Östrogen-Monopräparate zum „add-back“, die transdermale scheinbar dabei der oralen Applikation überlegen zu sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass unter den hormonellen Behandlungsoptionen der GnRH-Therapie die effektivste Wirkung zugeschrieben werden kann. Jedoch muss spätestens nach sechsmonatiger Behandlung eine Add-back-Therapie durchgeführt werden, um die langfristigen Folgen des Hypoöstrogenismus abzuwenden. Ein entscheidender Nachteil der GnRH-Behandlung besteht darin – ebenso wie bei der Gestagenbehandlung oder der Therapie mit oralen Kontrazeptiva –, dass es unter der Behandlung nicht zu einer Schwangerschaft kommen kann.

Neue Therapieansätze zur hormonellen Behandlung

Endometrioseläsionen weisen im Vergleich zu einem eutopen Endometrium eine signifikant höhere Aromataseexpression auf. Dies legt den Schluss nahe, dass die lokale Östrogensekretion für das Wachstum und die Ausprägung der Endometrioseherde bedeutsam ist. Auf dieser Basis wurde das Konzept entwickelt, durch Hemmung der Aromatase eine Reduktion der lokalen Östrogenproduktion zu bewirken und dadurch eine Suppression der Endometrioseherde zu bewirken. Bulun et al. konnten zeigen, dass die Gabe eines Aromatasehemmers bei Patientinnen, die bereits zuvor erfolglos mit Danazol und GnRH-Analoga behandelt wurden, zu einer signifikanten Schmerzreduktion führte [1]. Dieser Befund wurde inzwischen von anderen Arbeitsgruppen bestätigt.

Derzeit sind zwei Aromatasehemmer auf dem Markt: Anastrozol und Letrozol. In klinischen Studien wurden Patientinnen Anastrozol in einer Dosierung von 1 mg/Tag und Letrozol in einer Dosierung von 2,5 mg/Tag verabreicht. Es konnte eine signifikante Reduktion des endometrioseassoziierten Schmerzes erzielt werden. Allerdings ist auch für die Gabe eines Aromatasehemmers langfristig mit einer Abnahme der Knochendichte zu rechnen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Gabe des Aromatasehemmers mit Norethisteronacetat, Vitamin-D oder Kalzium zu kombinieren.

Ebenso wie Etanercept® sind weder Anastrozol noch Letrozol aktuell zur Behandlung der Endometriose zugelassen. Ihr Einsatz bei Endometriose sollte also derzeit ausschließlich in wissenschaftlichen Studien erfolgen. Die bisher vorliegenden Daten sind allerdings so vielversprechend, dass die Präparate möglicherweise schon in naher Zukunft routinemäßig zur Behandlung der Endometriose eingesetzt werden könnten. Damit stünde eine Behandlung zur Verfügung, die eine wirksame Symptomkontrolle erlaubt und es gleichzeitig der Patientin möglich macht, schwanger zu werden.

Die medikamentöse Behandlung im Gesamtkonzept

Wie bereits eingangs dargestellt, ruht die Behandlung der Endometriose auf meh-

Medikamentöse Therapie der Endometriose bei Verfahren der assistierten Reproduktion (ART)

- Bei minimaler Endometriose scheint die IUI die Schwangerschaftsrate zu verbessern, wobei der Effekt wahrscheinlich durch die im Zusammenhang mit der IUI durchgeführten Ovulationsinduktion zustande kommt [9].
- Einige Arbeiten belegen, dass – unabhängig vom Stadium der Endometrioseerkrankung – durch eine sechsmonatige Vorbehandlung mit GnRH-Analoga eine Verbesserung der Schwangerschaftsraten bei der IUI zu erzielen ist [5].
- Die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit Endometriose ist im IVF-/ICSI-Programm durchschnittlich 50% niedriger, als bei Patientinnen mit tubarer Sterilität. Der Effekt einer medikamentösen oder operativen Behandlung der Endometriose vor IVF/ICSI ist unklar, eine operative Intervention kann aber gerade bei Vorliegen von Zysten sinnvoll sein, um später die Punktion zur Eizellgewinnung zu erleichtern.
- Bei Rezidiv einer ausgedehnten Endometriose ist die IVF-Behandlung einer erneuten Operation überlegen. Es muss grundsätzlich beachtet werden, dass eine ART-Behandlung umso eher indiziert ist, je älter die Patientin ist und je ausgedehnter sich der Endometriosebefund darstellt.
- Bei ausgedehnter Endometriose (AFS III + IV) führt eine Vorbehandlung mit GnRH-Analoga (drei bis sechs Monate) zu einer signifikant höheren Schwangerschaftsrate bei IVF/ICSI-Behandlung [4, 5, 8].
- Auch nach operativer Sanierung der Endometriose scheint eine postoperative Behandlung mit GnRH-Analoga die Ergebnisse der IVF-Therapie zu verbessern [6].

renen Säulen, von denen die medikamentöse Therapie nur eine darstellt. Ich möchte für einige „klassische Situationen“ aufzeigen, wie der Stellenwert der medikamentösen Therapie einzuschätzen ist:

- Bei tiefer, infiltrierender Endometriose ggf. mit Darm- und/oder Blasenbefall stellt die Resektion in sano die Therapie der Wahl dar. In dieser Situation ist der Nutzen einer prä- oder postoperativen Therapie mit GnRH-Analoga nicht belegt und kann daher nicht empfohlen werden.
- Bei Patientinnen mit Endometriosezysten (Schokoladenzysten) verbessert eine präoperative medikamentöse Behandlung die Ergebnisse nicht.
- Bei unerfülltem Kinderwunsch und geringgradiger Endometriose (AFS I und II) verbessert eine medikamentöse Behandlung mit GnRH-Analoga, Danazol oder Medroxyprogesteronacetat die spontane Fertilitätsrate im Vergleich zu Placebo nicht.
- Die postoperative medikamentöse Therapie mit Danazol oder GnRH-Agonisten konnte die spontane Schwangerschaftsrate bei Sterilitätspatientinnen nicht verbessern und kann daher nicht generell empfohlen werden.

Bei Anwendung von Verfahren der assistierten Reproduktion – intrauterine Insemination (IUI) bzw. In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) – muss die Indikation zur medikamentösen Therapie sehr differenziert gestellt werden (vgl. Kasten oben).

Fazit

Zur medikamentösen Behandlung der Endometriose stehen NSAR, orale Kontrazeptiva, Gestagene und GnRH-Analoga zur Verfügung. NSAR und OC gehören zu den Mitteln der ersten Wahl zur Behandlung der Dysmenorrhö, haben aber nur geringen Einfluss auf die Ausprägung der Endometrioseherde. Durch Gabe von GnRH-Analoga kann eine gute Symptomkontrolle erzielt werden und es kommt zur Rückbildung der Endometrioseherde. Der Effekt hält aber nur während der Therapie an und ist nach Absetzen der GnRH-Analoga rückläufig. Bei langfristiger Behandlung muss eine Add-back-Therapie mit Östrogenen erfolgen, da ansonsten ein Osteoporoserisiko besteht.

Bei der medikamentösen Behandlung der Endometriose sind neue Entwicklungen zu erwarten. TNF- α -Inhibitoren und

Aromatasehemmer gehören zu den Substanzen, die möglicherweise bald zur Endometriosebehandlung eingesetzt werden könnten. Beide Substanzen hätten gegenüber den bisher verfügbaren Medikamenten den Vorteil, dass eine gute Symptomkontrolle erzielt werden kann, gleichzeitig aber auch eine Schwangerschaft möglich ist. Die Ergebnisse der derzeit laufenden Studien müssen aber zunächst abgewartet werden, bevor diese Präparate in der klinischen Routine zur Behandlung der Endometriose eingesetzt werden können. Bis dahin müssen die verfügbaren Optionen zur medikamentösen Behandlung der Endometriose – ggf. in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten – individualisiert eingesetzt werden.

Literatur

1. Bulun SE et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 21–33
2. Cobellis L et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur Obstet Gynecol reprod Biol* 2004; 116: 100–2
3. Djalali S et al. Endometriose und Inflammation. *Gynäkologe* 2007; 40: 547–52
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl: S40–5
5. Rickes D et al. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 322–4
6. Sallam H et al. Long-term pituitary downregulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD004635
7. Schweppe KW. Endometriose: Was tun- und wann? Frühe Diagnose, bessere Differentialdiagnose und individuelle Behandlung. *Frauenarzt* 2003; 44: 739–44
8. Surrey ES et al. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699–704
9. Tummon IS et al. randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8–12

Prof. Dr. med. Christoph Keck

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
PAN-Klinik
Zeppelinstr. 1
50667 Köln