

Medikamentöse Behandlung der Endometriose

**Elisabeth Janschek, Monika Martina
Wölfler, Magdalena M. Zeppernick & Ivo
Meinhold-Heerlein**

Der Gynäkologe

ISSN 0017-5994

Gynäkologe

DOI 10.1007/s00129-020-04663-7



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Gynäkologie

<https://doi.org/10.1007/s00129-020-04663-7>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion

L. Kiesel, Münster
W. Janni, UlmElisabeth Janschek¹ · Monika Martina Wölfler² · Magdalena M. Zeppernick³ · Ivo Meinhold-Heerlein³¹ Landeskrankenhaus Villach, Villach, Österreich² Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Graz, Österreich³ Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Justus Liebig Universität Gießen, Gießen, Deutschland

Medikamentöse Behandlung der Endometriose

Hinführung zum Thema

Endometriose ist eine häufige und chronische Erkrankung, die ein langfristiges Behandlungskonzept erfordert, um Lebensqualität und Fertilität zu verbessern [1]. Hauptsymptome sind Schmerzen und Sterilität [2]. Die Pathogenese ist nicht restlos geklärt und eine kurative Therapie meist nicht möglich [3, 4]. Man unterscheidet die peritoneale, die ovarielle und die tief-infiltrierende Endometriose. Neben der operativen Entfernung spielt die medikamentöse Behandlung in der Linderung der Symptome als auch in der Rezidivprophylaxe eine wesentliche Rolle [5–7]. Der Artikel gibt einen Überblick über die aktuell empfohlenen medikamentösen Therapien und beleuchtet neue Ansätze.

Pathogenese

Endometriose entwickelt sich über verschiedene Signalwege (Abb. 1; [2, 8, 9]). Innerhalb der Endometrioseläsionen besteht ein Hyperöstrogenismus bei gleichzeitiger Progesteronresistenz. Die verstärkte Östrogenwirkung innerhalb der Läsionen ist durch die Zunahme der Östrogenrezeptoren (ER- β) und durch eine parakrine Östrogensynthese bedingt. Die lokale Biosynthese des Östrogens kommt durch die erhöhte Aktivität der Aromatase und des StAR („steroidogenic acute regulatory“)-Proteins zustande. Gleichzeitig wird Östrogen aufgrund einer reduzierten 17 β -HSD2 (17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2)-Aktivität vermindert abgebaut. Die Progesteronresistenz hingegen

lässt sich durch die Verringerung des Progesteronrezeptors A (PR-A) und das Fehlen des Progesteronrezeptors B (PR-B) erklären. Insgesamt überwiegen so die östrogengesteuerte Zellproliferation und das dadurch bedingte Überleben der Endometrioseherde, während Progesteroneffekte – vor allem der Abbau des Östrogens und die Dezidualisierung der Stromazellen – fehlen.

» Methylierungsmuster von ER- und PR-Promotoren gelten als epigenetische Faktoren der Endometriose

Es konnten unterschiedliche Methylierungsmuster bei den Promotoren der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Gewebe beobachtet werden, die als epigenetische Faktoren der Endometriose gelten [2]. Endometrioseläsionen bedingen eine lokale immunologische und inflammatorische Reaktion, in der zahlreiche Zytokine und Prostaglandine ausgeschüttet werden. Eine besondere Bedeutung kommt dem Prostaglandin E₂ (PGE₂) zu, welches durch Überexpression der Cyclooxygenase-2 (COX-2) vermehrt gebildet wird und durch positive Rückkoppelung die parakrine Östrogenproduktion erhöht. PGE₂ kann Schmerz durch direkte Aktivierung peripherer Nervenendigungen induzieren. Zahlreiche Zytokine, Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Angiogenesefaktoren, „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), Matrixmetallo-

proteasen (MMP), und Chemokine wurden in Endometrioseherden und in der Peritonealflüssigkeit in erhöhten Konzentrationen gemessen. Makrophagen, die ebenfalls eine chronische Inflammation aufrechterhalten, werden durch Chemokine angelockt und aktiviert. Mit lokaler Neoneurogenese und Aktivierung sensorischer Nervenendigungen werden Schmerzimpulse verstärkt. Zellmigration und -invasion werden durch Inflammation begünstigt.

Im Rahmen dieser Prozesse werden Fibroblasten aktiviert, die zu Myofibroblasten transdifferenzieren können, hohe Mengen an Kollagen I synthetisieren und so den fibrotischen Umbau der Läsionen einleiten. Aus diesen pathophysiologischen Erkenntnissen leiten sich die unterschiedlichen medikamentösen Ansätze ab.

First-line-Therapien

Analgetika

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, z. B. Naproxen 275 mg 4x/Tag) werden zur Schmerztherapie bei primärer Dysmenorrhö eingesetzt. Die Rationale im Einsatz bei Endometriose basiert auf deren analgetischer und antiinflammatorischer Wirkung. Die langjährige Anwendung und der resultierende Medikamentenabusus sind allerdings mit Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts (Nausea, Diarrhö, Gastritis, Ulkus) und des Zentralnervensystems (Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schwindelgefühl) vergesellschaftet [10].

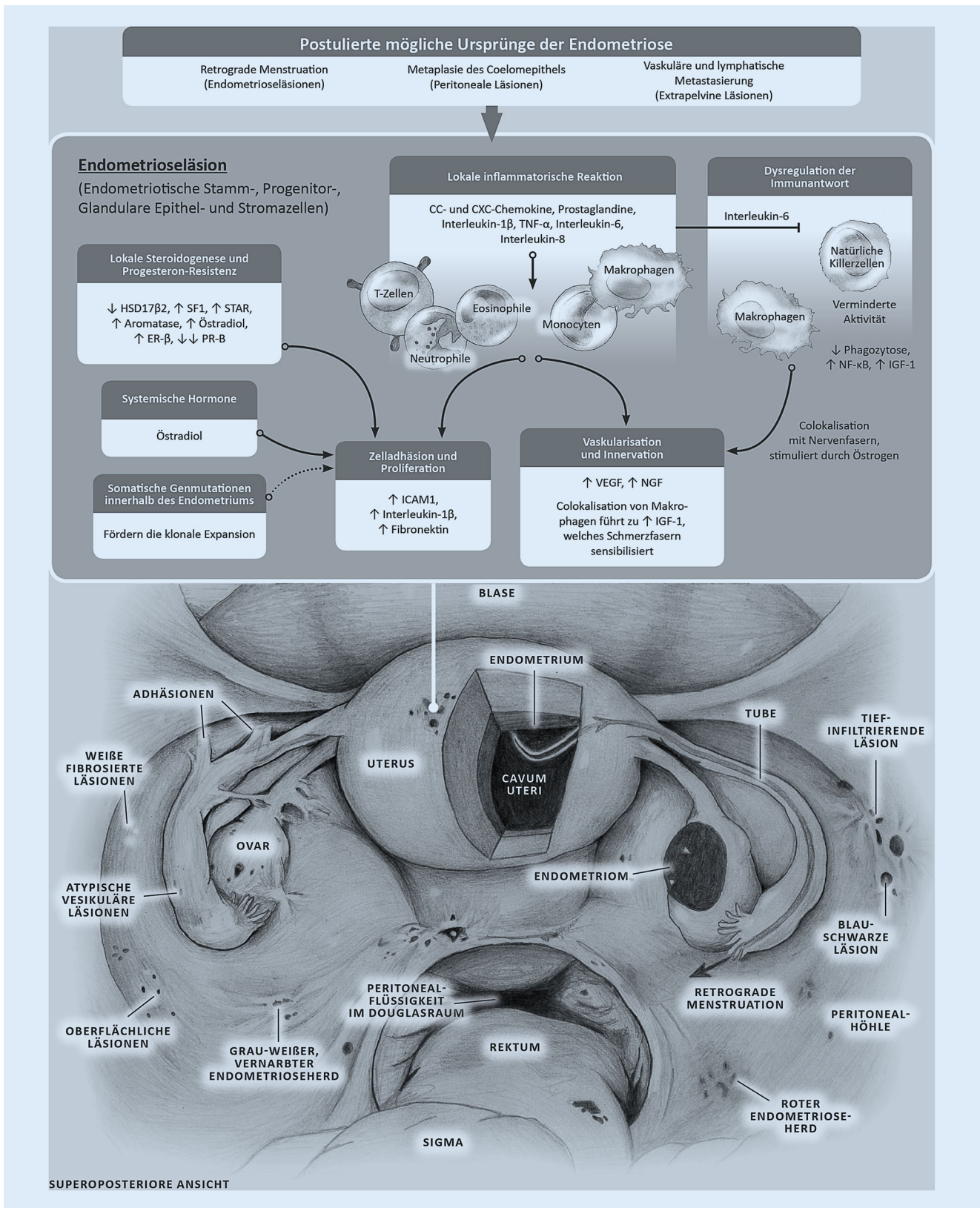


Abb. 1 ▲ Postulierte mögliche Ursprünge der Endometriose. *HSD17β2* 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2, *SF1* „steroidogenic factor 1“, *StAR* „steroidogenic acute regulatory“, *ER-β* β-Östrogenrezeptoren, *PR-B* Progesteronrezeptor B, *ICAM1* „intercellular adhesion molecule 1“, *CC* „members of cc chemokines family“, *CXC* „members of cxc chemokines family“, *VEGF* „vascular endothelial growth factor“, *NGF* „nerve growth factor“, *NF-κB* „nuclear factor κ B“, *IGF-1* „insuline like growth factor 1“. (Mit freundl. Genehmigung, ©Julia Zalewski, mod. nach [9])

Zusammenfassung · Abstract

In einer Cochrane-Analyse von 2017 kamen die Autoren zu dem Schluss, dass solide Evidenz in Bezug auf die Wirksamkeit der NSAR bei endometrioseassoziierten Schmerzen nach wie vor fehlt [11]. Es konnte bisher auch nicht nachgewiesen werden, dass eine selektive COX-2-Hemmung einen günstigen Effekt auf endometrioseassoziierte Beschwerden hat.

Endokrine Therapie

Therapien, die eine Verringerung der zirkulierenden Östrogenspiegel zur Folge haben, können effektiv Dysmenorrhö und weitere endometrioseassoziierte Beschwerden reduzieren [12]. Die effektivste Schmerzlinderung beruht auf einer Hemmung der Ovarialfunktion und der Induktion eines konstanten hormonellen Milieus mit resultierender sekundärer Amenorrhö [13]. Histologisch lässt sich neben einer Dezidualisierung der Endometrioseherde langfristig auch eine Atrophie nachweisen. Allerdings ist keine dieser Therapien zytoreduktiv, sodass nach Absetzen der Medikamente eine Reaktivierung der Herde in der Regel die Folge ist.

» Hormontherapien spielen eine Rolle auch zur Rezidivprophylaxe nach erfolgter Operation

Unterschiedliche Substanzklassen werden bereits lange erfolgreich, wenngleich zum Teil weiterhin im *Off-label-Use* angewandt. Kosten für entsprechende Medikamente müssen von den Patientinnen selbst übernommen werden.

Östrogen-Progesteron-Kombinationen

Verschiedene Hormonkombinationen in unterschiedlichen Darreichungsformen (oral, vaginal oder transdermal) und Dosierungen, in sequenziellem oder durchgehendem Modus, wurden untersucht und deren Effizienz im Hinblick auf Dysmenorrhö, chronische Unterleibschmerzen (CPP, „chronic pelvic pain“) und Dyspareunie verglichen [12, 14, 15]. Ihre Effektivität wurde auch mit reinen

Gynäkologe <https://doi.org/10.1007/s00129-020-04663-7>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

E. Janschek · M. M. Wöfler · M. M. Zeppernick · I. Meinhold-Heerlein

Medikamentöse Behandlung der Endometriose

Zusammenfassung

Endometriose ist eine chronische Erkrankungen bei geschlechtsreifen Frauen. Von ihnen sind etwa 10-15% betroffen. Das Kardinalsymptom ist die Dysmenorrhö, die vielfach in chronische Unterbauchschmerzen übergeht. Auf zellulärer Ebene lässt sich eine Progesteronresistenz nachweisen sowie die Aktivierung multipler Entzündungsprozesse. Die medikamentöse Therapie zielt daher auf folgende Aspekte ab: Analgesie, Antiinflammation und Erhöhung des Progesteronangebotes bei Deprivation von Östrogen. Zum Einsatz kommen in erster Linie nichtsteroidale Antirheumatika, Gestagen-Monopräparate, gestagenbetonte

Kontrazeptiva, gestagenhaltige Intrauterin-spiralen und GnRH(„gonadotropin releasing hormone“)-Analoge. In Deutschland sind Dienogest und Danazol zur Behandlung der Endometriose zugelassen. Letzteres wird wegen des Nebenwirkungsprofils kaum mehr verschrieben. In den USA wurde Elagolix als oral verfügbarer GnRH-Antagonist bei endometrioseassoziierten Schmerzen zugelassen. Weitere Medikamente sind in klinischer Erprobung.

Schlüsselwörter

Progesteron · Östrogen · Nichtsteroidale Antirheumatika · Dienogest · Elagolix

Drug treatment of endometriosis

Abstract

Approximately 10–15% of women suffer from endometriosis, a chronic disease of pubescent females. While dysmenorrhoea is seen as the cardinal symptom of endometriosis, many patients complain of chronic pelvic pain. Progesterone resistance as well as inflammation characterizes endometriosis on a cellular level. Systemic treatment focuses on analgesia, anti-inflammation, and elevation of progesterone levels. Non-steroidal anti-rheumatic drugs (NSAR), progestins, combined oral contraceptives, intrauterine systems (IUS) loaded with progestogen, and gonadotropin releasing hormone (GnRH

analoges) are used. In Germany, dienogest and danazol are licensed for endometriosis treatment. The latter is rarely prescribed due to its androgenic side effects. Elagolix, which is an orally administered GnRH antagonist, has been licensed in the US to treat endometriosis-associated pain. Additional drugs are currently under investigation in preclinical and clinical studies.

Keywords

Progesterone · Estrogen · Non-steroidal anti-rheumatic drugs · Dienogest · Elagolix

Gestagenen und GnRH(„gonadotropin releasing hormone“)-Analoge (GnRH-a) verglichen. Bezüglich Schmerzlinderung sind Hormonkombinationen in Vergleichsstudien meistens den GnRH-a äquieffektiv und deutlich besserer verträglich. Auch die Größenabnahme tiefinfiltrierender Knoten wurde unter Therapie beobachtet. Als weitere positive Nebeneffekte sind Zykluskontrolle, Kontrazeption und eine sichere Langzeitanwendung zu nennen. Diese Substanzen werden daher in den Leitlinien der Fachgesellschaften zur symptomatischen Therapie der Endometriose als Primärtherapie empfohlen. Bei persistierender Dysmenorrhö im zyklischen Einnahmerhythmus der monophasischen kom-

binierten oralen Kontrazeptiva (KOK) empfiehlt sich die Umstellung auf den Lang- oder Dauerzyklus.

Eine Rolle spielen Hormontherapien auch in der Rezidivprophylaxe nach erfolgter Operation [6]. Sie verringern das Risiko eines Rezidivs einer ovariellen Endometriose. Auch Dyschezie und Algurie sprechen auf die endokrine Therapie sehr gut an.

Gestagene

Gestagene können in unterschiedlichen Darreichungsformen eingesetzt werden (oral, als Depot, Intrauterinpressar oder subkutanes Stäbchen). Gestagene wirken über eine Abnahme der Frequenz und Zunahme der Amplitude

Leitthema

Tab. 1 Medikamente zur Therapie der Endometriose [1–5, 7, 14, 17, 28]

Stoffgruppe	Wirkmechanismus Charakteristika	Wirkstoff	Nebenwirkungen	Evidenz-Level
<i>First-line-Therapie</i>				
NSAR	Wirksam gegen moderate Schmerzen Dysmenorrhö Kostengünstig	Hemmung der PG-Synthese Z. B. Naproxen 250 mg 1–2/Tag	Gastrointestinaltrakt u. ZNS Selektive COX-2-Inhibitoren: Ovulationsinhibition, kardiovaskuläres System	D
Östrogen-Gestagen-Kombination	Hemmung der Ovulation Dezidualisierung/Atrophie der Herde Kostengünstig	Diverse monophasische Kombinationen und Dosierungen, verschiedene Gestagene: Oral (div., z. B. 2 mg Dienogest/0,03 mg Ethinyl-E) Pflaster (203 Norelgestromin +33,9 Ethinyl-E/24h) Vaginalring (120 µg Etonogestrel/15 µg Ethinyl-E)	Blutungsstörung, Brustspannen, Nausea, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, thromboembolische Ereignisse	A
Gestagene	Dezidualisierung/Atrophie der Herde Hemmung der Angiogenese Suppression des MMP-geförderten Wachstums der Herde Kostengünstig	Depot (MPA: 150 mg für 3 Mo, 104 mg für 3 Mo, i.m.) Stäbchen: Etonogestrel: 68 mg für 3a LNG-IUD für 5a in 3 Dosierungen (13,5 mg; 19,5 und 52 mg) Dienogest 2 mg p.o.	Akne, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Brustspannen, Stimmungsschwankungen, Blutungsstörungen, Knochendichte	A
<i>Second-line-Therapie</i>				
GnRH Agonisten	Hemmung der Gonadotropinsekretion und der ovariellen Steroidogenese Regression der Herde Kostenintensive Therapie Mit Add-back-Therapie und Kalzium (1,25 g tgl.) plus Vitamin D3 (800 IE tgl.) max. 1 Jahr empfohlen	Leuprorelin 3,75 mg/Mo i.m. oder s.c. Goserelin 3,6 mg/Mo Implantat i.m. oder s.c. Nafarelin 2 × 1 Sprühstoß nasal	Verminderte Knochendichte, atrophe Vaginitis, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen	A
<i>Klinische Studien</i>				
Aromatasehemmer	Lokale Hemmung der Umwandlung Androgene in Östrogene Wirksam nur in Kombination mit KOK, GnRH-a oder Gestagenen	Letrozol 2,5 mg/Tag p.o. Anastrozol 1 mg/Tag p.o.	Hitzewallungen, verminderte Knochendichte	B
GnRH-Antagonisten	p.o. (Elagolix) Hemmung der Östrogenbildung titrierbar Cave: höhere Dosierung und BMD	Elagolix 150 mg/Tag p.o.	Hitzewallungen, abnorme Blutfettwerte, verminderte Knochendichte	B

NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika, *PG* Prostaglandin(e), *MPA* Medroxyprogesteronacetat, LNG-IUD *ZNS* Zentralnervensystem, *Ethinyl-E* Ethinyl-estradiol, *MMP* Matrixmetalloproteasen, *COX-2* Cyclooxygenase, *KOK* kombinierte orale Kontrazeptiva, *GnRH* „gonadotropin releasing hormone“, *LNG-IUD* Levonogestrel-Intrauterinpeessar, *GnRH-a* GnRH-Analog

der GnRH-Ausschüttung, welche zu einer konsekutiven Reduzierung der FSH(follikelstimulierendes Hormon)- und LH(luteinisierendes Hormon)-Spiegel führt. Dadurch wird die Steroidogenese in den Ovarien gehemmt und eine Anovulation herbeigeführt. Gestagene führen zu einer Dezidualisierung und langfristig zur Atrophie von Endometrioseherden. Seit 2010 ist Dienogest (2 mg) zur Therapie der Endometriose zugelassen. Es handelt sich um ein Gestagen der vierten Generation mit minimaler androgener, östrogen, glukokortikoi-

der und mineralokortikoider Wirkung [29]. Es konnte gezeigt werden, dass diese Substanz den GnRH-a äquieffektiv in Bezug auf Reduzierung der Unterleibsschmerzen und des Wachstums von Läsionen ist [16].

Die in Studien untersuchten Hormone zur Schmerzlinderung bei Endometriose und deren Nebenwirkungen ist zusammengefasst in **Tab. 1** [15, 17]. Zu den untersuchten Depotgestagenen und dem Gestagen in hormonfreisetzenden Spiralen muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass diese Therapieformen zwar

erfolgreich Schmerzen lindern kann, dass der Einsatz aber nach wie vor einen *Off-label-Use* darstellt und die Patientin für die Kosten selber aufkommen muss.

Second-line-Therapie

Sollten KOK und Gestagene nicht zur gewünschten Linderung der durch Endometriose bedingten Schmerzen führen, so muss die Patientin einer erneuten sorgfältigen Diagnostik unterzogen werden, bevor eine Umstellung der medikamentösen Therapie erfolgt.

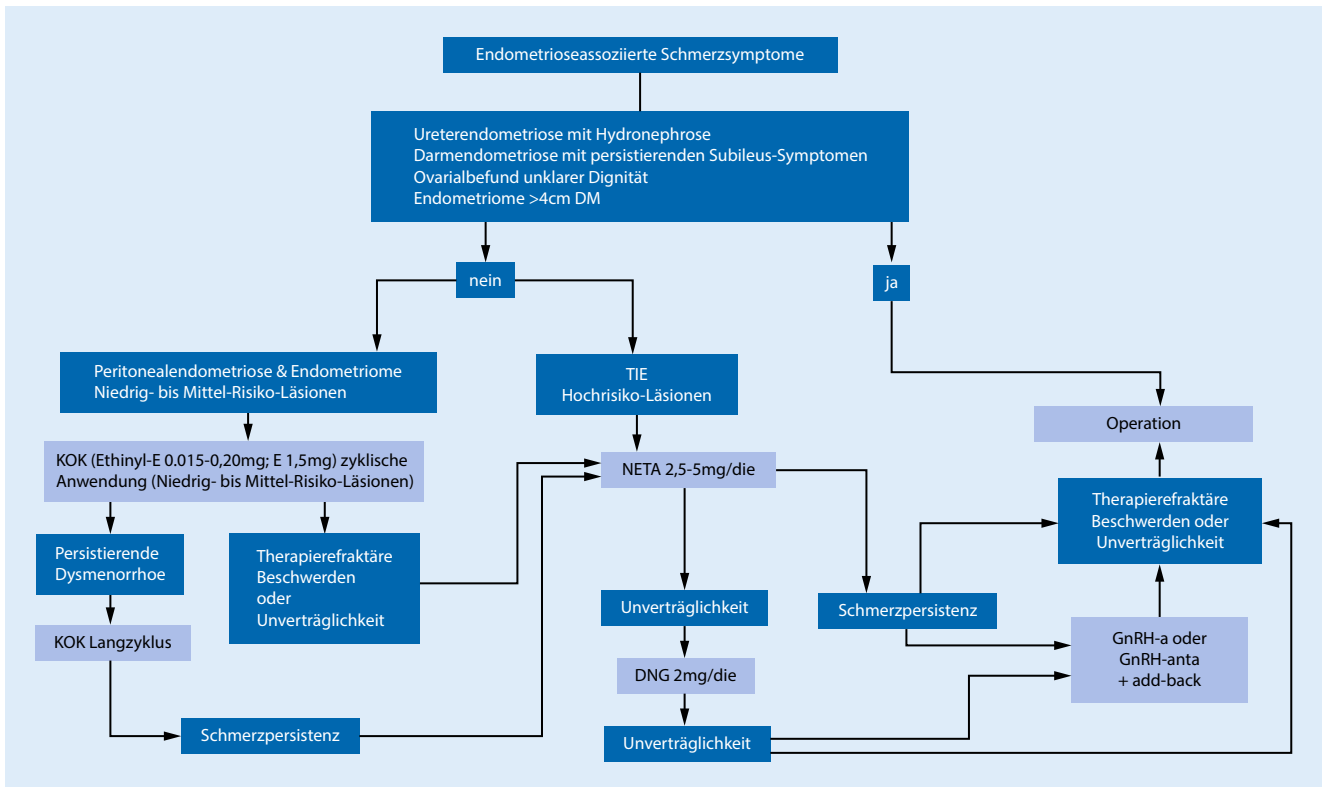


Abb. 2 ▲ Behandlungsalgorithmus der Endometriose nach Vercellini [1]. *DM* Durchmesser, *TIE* tief-infiltrierende Endometriose, *KOK* kombinierte orale Kontrazeptiva, *NETA* „norethisterone acetate“, *DNG* Dienogest, *GnRH-a* GnRH („gonadotropin releasing hormone“)-Analoge, *GnRH-anta* GnRH („gonadotropin releasing hormone“-Antagonisten

GnRH-Analoga mit Add-back-Therapie

GnRH-a sind Dekapeptide, die die Freisetzung von FSH und LH hemmen und die Östrogensynthese in den Ovarien senken. Es resultieren postmenopausale Östrogenwerte, die vorhandene Endometrioseherde zur Regression bringen und die Bildung neuer Herde unterdrücken. GnRH-a können intramuskulär, subkutan (Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin) oder intranasal (Nafarelin) verabreicht werden. Zahlreiche Studien belegen eine gute Linderung endometrioseassoziiierter Schmerzen (50–90%). Im Cochrane-Review von 2010 wurden in 41 Studien insgesamt 4935 Patientinnen auf endometriosebedingte Schmerzen analysiert. GnRH-a zeigten sich wirksamer als Placebo und äquieffektiv mit KOK, Levonogestrel-Intrauterinpessar (LNG-IUP) und Danazol (s. unten).

Aufgrund der beträchtlichen Nebenwirkungen (Hitzewallungen, Knochen-dichteverlust, Scheidentrockenheit, Libidoverlust, Stimmungsschwankungen und Kopfschmerzen) eignen sich diese

Medikamente nicht zur Langzeittherapie (maximal 6 Monate). Durch hormonelle *Add-back*-Therapie und Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung kann die Therapiedauer auf 12 Monate verlängert werden. Bei wiederholter Anwendung ist eine Knochendichtemessung im Intervall erforderlich.

» Postoperativ können GNRH-a bei assistierter Reproduktion zur Zyklussynchronisation genutzt werden

Eine postoperative GNRH-a-Therapie kann bei geplanter assistierter Reproduktion zur Zyklussynchronisation genutzt werden [18, 19]. Bei der Wahl dieser Medikamente sind aber auch die erheblich höheren Kosten zu berücksichtigen.

Danazol

Danazol ist ein orales Ethisteronderivat und bereits seit den 1970er-Jahren ange-

wendet. Es führt zur Atrophie der Endometrioseherde. Trotz guter Wirksamkeit auf endometrioseassoziierten Schmerzen hat es wegen der androgenisierenden Nebenwirkungen an Bedeutung verloren [15]. Weitere Nebenwirkungen (Hepatotoxizität, intrakranielle Hypertension und thromboembolische Ereignisse) haben in den USA zu einer Warnung durch die FDA (Food and Drug Administration) geführt [20].

Aromatasehemmer (AI)

Die Aromatase ist für die Umwandlung der Androgene in Östrogene verantwortlich. Es wird in Endometriosezellen überexprimiert und durch PGE₂ stimuliert. Östrogen wiederum fördert die PGE₂-Produktion, sodass eine chronische Inflammation aufrechterhalten wird. Anastrozol und Letrozol gehören zu den selektiven Aromatasehemmern (AI) der dritten Generation [14]. In klinischen Studien konnte für diese sowohl eine Reduzierung der Schmerzen als auch der Größe der Endometriose-

Leitthema

läsionen erzielt werden. Bei Langzeitanwendung können AI zur Verringerung der Knochendichte, zu Kopfschmerzen, Nausea und Diarrhö sowie Ovarialzysten führen. [10]. In den Empfehlungen der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) von 2014 wird daher die Anwendung der AI nur in Kombination mit KOK, Gestagenen oder GnRH-a und nur zur Behandlung schwerer, therapieresistenter Schmerzen der Endometriose des Septum rectovaginale nach Versagen anderer Therapien empfohlen [6]. Die aktuellen medikamentösen Therapieoptionen [15] bei Endometriose sind zusammengefasst in **Tab. 1**.

Neue Ansätze

Antihormonelle Therapien

GnRH-Antagonisten

GnRH-Antagonisten (GnRH-anta) hemmen reversibel die Freisetzung der Gonadotropine aus der Hypophyse und erzeugen einen Hypoöstrogenismus. Sie haben eine den GnRH-a vergleichbare Wirkung bei günstigerem Nebenwirkungsprofil. [9]. Elagolix ist ein kurz wirksamer oraler GnRH-anta, der in den USA seit 2018 für endometrioseassoziierte Schmerzen zugelassen ist. In mehreren klinischen Phase-3-Studien wurden Effektivität und Sicherheit untersucht. Es kam zu einer dosisabhängigen Abnahme der Dysmenorrhö und der Unterleibschmerzen und zum verringerten Analgetikabedarf (ELARIS-Studien I und II, III, IV). Nebenwirkungen bestanden in Hitzewallungen, Erhöhung der Blutfette und Verringerung der Knochendichte [21, 22]. Elagolix kann bis zu einer Dauer von 12 Monaten eingesetzt werden. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor [23].

Selektive Östrogenrezeptor-modulatoren (SERM)

SERM binden an den ER- α und/oder ER- β und können agonistisch (z. B. im Knochen- und Lipidstoffwechsel) und antagonistisch (z. B. am Endometrium durch Hemmung der Proliferation) wirken. Im Tierexperiment führen sie zur Regression von Endometrioseläsionen.

Der bekannteste SERM ist *Tamoxifen*, welches bisher nicht bei Endometriose angewendet wird. Die Anwendung von *Raloxifen* war in einer klinischen Studie wegen der Begünstigung von Rezidiven nicht erfolgreich. Ein vielversprechendes Präparat ist hingegen *Bazedoxifen*, das ausgeprägte östrogenantagonistische Effekte und kaum agonistische Wirkungen besitzt. Es wird derzeit in klinischen Studien untersucht [10].

Selektive Progesteronrezeptor-modulatoren (SPRM)

SPRM können an Progesteronrezeptoren binden und je nach Zielgewebe antagonistische oder agonistische oder auch partielle agonistisch-antagonistische Wirkungen hervorrufen. SPRM hemmen die Ovulation, ohne die Östrogensynthese im Ovar zu inhibieren, sodass die Östrogenspiegel im Blut physiologisch bleiben. Sie vermindern die Proliferation und die Prostaglandinsynthese. Eine Verabreichung von *Mifepriston* wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich über 6 Monate führte zur Linderung von Schmerzen ohne gravierende Nebenwirkungen [10]. *Mifepriston* zeigte sich im Vergleich mit weiteren SPRM als einziger wirksam gegen Dysmenorrhö und Dyspareunie, allerdings waren insgesamt Hitzewallungen und Amenorrhö häufige Nebeneffekte. [24].

Immunmodulatoren

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

TNF- α ist ein proinflammatorisches Zytokin, das die Adhärenz und Proliferation von Endometriosezellen stimuliert. Es induziert die Expression von MMP, die eine Invasion der Endometriosezellen begünstigt und die Angiogenese fördert. TNF- α wird durch aktivierte Makrophagen sezerniert und fördert die Bildung von IL-8 aus den Mesothelzellen des Peritoneums. Beide Substanzen wurden in erhöhten Konzentrationen in der Peritonealflüssigkeit von Patientinnen mit peritonealer Endometriose nachgewiesen. Die Konzentrationen der genannten Zytokine ließen sich mit der Anzahl der Läsionen sowie der Schwere der Erkrankung korrelieren. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Anti-TNF- α die

Anzahl und Größe von Endometrioseläsionen verringern kann. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie konnte aber für eine Behandlung mit Anti-TNF- α (*Infliximab*) keine Schmerzreduktion gezeigt werden [25].

PPAR γ (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren γ)-Liganden

PPAR γ stellen eine Gruppe nukleärer Proteinrezeptoren dar, die als Transkriptionsfaktoren fungieren und eine wichtige Rolle in der Entzündungskaskade spielen. Mehrere Liganden dieser Rezeptoren sind als *Glitazone* aus der Behandlung des Typ-2-Diabetes bekannt, da sie auch in den Glukose- und Lipidmetabolismus eingreifen. PPAR γ -Liganden hemmen eine Reihe proinflammatorischer Gene inklusive verschiedener Interleukine (IL-6; IL-8; TNF α), die Östrogenbiosynthese und die Expression des PGE2-Rezeptors in Endometrioseläsionen. *Telmisartan* ist ein partieller PPAR γ -Agonist, der zusätzlich die VEGF-induzierte Angiogenese hemmen und ein weiterer interessanter Kandidat in der Behandlung der Endometriose werden könnte [10].

Individualisiertes Vorgehen

Die primäre Therapie der Peritonealendometriose und kleinerer Endometriome (< 3 cm) kann eine medikamentöse Therapie sein – sofern kein akuter Kinderwunsch besteht und die Patientin dies wünscht [1]. Eine histologische Sicherung bleibt aber gerade auch bei peritonealer Endometriose, die sich der Bildgebung und der klinischen Untersuchung entzieht, die leitliniengerechte Vorgehensweise.

Patientinnen mit tief-infiltrierender Endometriose sollen möglichst lange und nebenwirkungsarm konservativ therapiert werden, um wiederholte Operationen zu vermeiden. Nach erforderlichen operativen Maßnahmen spielt wiederum die medikamentöse Nachbehandlung sowohl in der Linderung von Restsymptomen als auch in der Sekundärprophylaxe eine wesentliche Rolle [1].

Eine optimale Schmerzlinderung bei Endometriose lässt sich in chronischen

Fällen meist nur durch eine multimodale Schmerztherapie erzielen [20, 26, 27].

» Auch bei peritonealer Endometriose ist die histologische Sicherung das leitliniengerechte Procedere

Konservative Operationen bei Kinderwunsch oder beim Wunsch der Patientin nach Organerhalt gehen häufig mit einer lediglich partiellen Verbesserung der Schmerzsymptome einher und sind mit erhöhten Rezidivraten vergesellschaftet. Die medikamentöse Therapie bietet in dieser Situation eine Alternative zur Operation [13]. Nach einer erfolgreichen Operation dient die medikamentöse Therapie der Rezidivprophylaxe. Im Falle einer verminderten Ovarialreserve (unilaterales großes Endometriom, primär bilaterale oder rezidivierende Endometriome) rückt die endokrine Therapie mit Suppression der Ovulation gegenüber einer chirurgischen Intervention in den Vordergrund, solange Kinderwunsch besteht. Nach Darmchirurgie, die trotz symptomatischem Darmbefall auf Wunsch der Patientin oder wegen zu erwartender Komplikationen konservativ durchgeführt wurde, dient die medikamentöse Therapie der Progressionsprophylaxe und der Symptomkontrolle.

Keine aktuell anwendbare Medikation ist zytoreduktiv, sodass Aktivitätsminderung von Endometriose das Ziel der pharmakologischen Intervention ist. Bei langjähriger Behandlung muss die Wahl primär auf eine sichere, nebenwirkungsarme, effiziente und kostengünstige Therapie fallen [28].

Der in **Abb. 2** dargestellte Algorithmus soll als Entscheidungshilfe im klinischen Alltag dienen.

Fazit für die Praxis

- Die derzeit gültige Leitlinie schreibt eine Operation mit histologischer Sicherung als ersten Schritt der Diagnostik und Therapie vor.
- Die medikamentöse Therapie dient der adjuvanten Behandlung nach

erfolgreicher Operation, zur Symptomlinderung und Rezidivprophylaxe.

- Bei adolescenten Patientinnen oder ausdrücklichem Wunsch der Patientin kann – bei Vorliegen peritonealer oder geringgradig ausgeprägter ovarieller Endometriose – auch primär mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden. Gestagene, gestagenbetonte orale Kontrazeptiva sowie gestagenhaltige intrauterine Systeme sind Mittel der ersten Wahl.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ivo Meinhold-Heerlein
Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Justus Liebig Universität Gießen
Klinikstr. 33, 35392 Gießen, Deutschland
ivo.meinhold-herlein@gyn.med.uni-giessen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Meinhold-Heerlein gibt an, von der Firma Bayer Reisekosten und von den Firmen Jenapharm und Gedeon Richter Forschungsunterstützung erhalten zu haben. E. Janschek, M.M. Wölfler und M.M. Zeppernick geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Vercellini P, Buggio L, Somigliana E (2017) Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 108(6):913–930
2. Bulun SE (2009) Endometriosis. *N Engl J Med* 360(3):268–279
3. Gordts S, Koninckx P, Brosens I (2017) Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 108(6):872–885e1
4. Rolla E (2019) Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res* 8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>
5. Ulrich U et al (2014) National German guideline (S2k): guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: long version – AWMF registry no. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74(12):1104–1118
6. Dunselman GA et al (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29(3):400–412
7. Nezhat C et al (2019) Optimal management of endometriosis and pain. *Obstet Gynecol* 134(4):834–839
8. Patel BG et al (2018) Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and

- inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 50:50–60
9. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA (2020) Endometriosis. *N Engl J Med* 382(13):1244–1256
10. Clemenza S et al (2018) From pathogenesis to clinical practice: emerging medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 51:92–101
11. Brown J et al (2017) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
12. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K (2018) Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 110(1):137–152e1
13. Vercellini P et al (2011) 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 26(1):3–13
14. Ferrero S, Barra F, Roberti Maggiore UL (2018) Current and emerging therapeutics for the management of endometriosis. *Drugs* 78(10):995–1012
15. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F (2018) Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 19(10):1109–1125
16. Mde AP et al (2015) Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 292(3):523–529
17. Ferrero S et al (2015) Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril* 104(4):771–792
18. Brown J, Pan A, Hart RJ (2010) Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>
19. Bedaiwy MA et al (2017) Medical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *Semin Reprod Med* 35(1):38–53
20. Kim JH, Han E (2018) Endometriosis and female pelvic pain. *Semin Reprod Med* 36(2):143–151
21. Taylor HS et al (2017) Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med* 377(1):28–40
22. Surrey E et al (2018) Long-term outcomes of Elagolix in women with endometriosis: results from two extension studies. *Obstet Gynecol* 132(1):147–160
23. Hornstein MD (2017) An oral GnRH antagonist for endometriosis—a new drug for an old disease. *N Engl J Med* 377(1):81–83
24. Fu J et al (2017) Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009881.pub2>
25. Koninckx PR et al (2008) Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 23(9):2017–2023
26. Jarrell JF et al (2018) No. 164-consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can* 40(11):e747–e787
27. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T (2016) Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician* 93(5):380–387
28. Koga K et al (2015) Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 104(4):793–801
29. Gezer A, Oral E (2015) Progestin therapy in endometriosis. *Womens Health* 11(5):643–652