

Thieme

# Praxis Report

2/2016



## Die Therapie der Endometriose

- ▶ 11. Endometriosekongress  
deutschsprachiger Länder,  
24.–26. September 2015, Köln

Jenapharm 

 Thieme

**Thieme Praxis Report**

Heft 2, 8. Jahrgang, Februar 2016  
ISSN 1611-7891

Dieser Thieme Praxis Report ist der Zeitschrift Geburtshilfe und Frauenheilkunde beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena.

**Herausgeber**

Prof. Dr. med. Thomas Römer  
Ev. Krankenhaus Köln-Weyertal  
Abt. Gynäkologie-Geburtshilfe  
Weyertal 76  
50931 Köln  
E-Mail: Thomas.Roemer@evk-koeln.de

**Für den Verlag**

Joachim Ortleb  
Simone Reisdorf  
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

**Vertrieb**

Malik Zighmi  
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

**Satz**

Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt

**Titelabbildung**

Jenapharm GmbH & Co. KG

**Verlag**

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart  
Tel. 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-2 98  
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

**Manuskripte**

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

**Copyright**

Dieser Praxis Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

**Fotokopien**

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Praxis Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

**Wichtiger Hinweis**

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem *Wissensstand bei Fertigstellung* des Praxis Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. *Jeder Benutzer ist angehalten*, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Praxis Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

**Gebrauchsnamen**

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Praxis Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

**Printed in Germany**

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG,  
Gewerbering West, 39240 Calbe

Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York 2016

Thieme

# Praxis Report

Editorial

Inhalt

2/2016

## Sehr geehrte, liebe Kolleginnen und Kollegen,

bereits zum 11. Mal trafen sich deutsche, österreichische und schweizer Spezialisten aus Forschung und Praxis zum Endometriosekongress deutschsprachiger Länder. Vom 24.–26. September 2015 erörterten in Köln 500 Gynäkologen und Patientinnen interdisziplinär den aktuellen Stand der Wissenschaft und die Anforderungen der täglichen Praxis für eine Erkrankung, die in Deutschland etwa 2–6 Mio. Frauen betrifft.

Dabei wurde deutlich, dass nur ein abgestimmtes Vorgehen mit früher Diagnose, bestmöglicher minimalinvasiver Chirurgie und ergänzender Medikamentenbehandlung – unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientin – ein optimales Ergebnis gewährleistet. So stellt die oftmals in ein späteres Lebensalter verschobene Umsetzung des Kinderwunsches alle Therapeuten der Endometriosepatientinnen vor neue Herausforderungen. Dies betrifft sowohl die beratende Begleitung als auch die schonende, fertilitäts erhalten- de Durchführung aller Therapiemaßnahmen.

Neben praktischen Hinweisen zu den Möglichkeiten und Grenzen der Laparoskopie, Fortschritten in der diagnostischen Bildgebung und der Suche nach Biomarkern für einfache Labortests wurden auch neue Trends in der medikamentösen Therapie und Rezidivprophylaxe diskutiert. So zeigte sich eine Neubewertung des Stellenwerts von GnRH-Analoga und Gestagenen – wegen ihrer besseren Verträglichkeit kommen letztere nun bevorzugt zum Einsatz.

Die Ergebnisse der Tagung haben wir für Sie in diesem Praxis Report zusammengefasst und wünschen viel Freude und neue Erkenntnisse bei der Lektüre.

Ihr

Prof. Dr. med. Thomas Römer  
Kongresspräsident



Prof. Dr. med.  
Thomas Römer

- 2 Impressum
- 3 Editorial
- 5 Pathophysiologie der Endometriose: „Keine Theorie erklärt allein das gesamte Spektrum“
- 4 Endometriose und Infertilität
- 6 Endometriom beschädigt Oozyten
- 6 Wann welche Klassifikation verwenden?
- 8 Laparoskopie ist Basis der Diagnose und Therapie
- 8 Präoperative Diagnostik in Frühstadien nicht immer treffsicher
- 8 Ultraschall zur Beurteilung des Ausprägungsgrads bei Endometriose
- 9 Präoperative MRT erleichtert dem Chirurgen die Arbeit
- 9 Chirurgie: eine Waffe im Kampf für die Symptomkontrolle
- 11 Voraussetzungen für die ambulante Laparoskopie
- 11 Medikamentöse Therapie: Rezidivprophylaxe und wirksame Alternative zur Operation
- 12 Analgetika bei Endometriose: Coxibe nicht wirksamer als NSAR
- 13 GnRH-Analoga: Sequenz- oder Alternativtherapie bei Gestagen-Nonresponderinnen
- 13 Gestagen ist nicht gleich Gestagen
- 14 Vorteile von Dienogest in der Endometriosetherapie optimal nutzen

# Gestagene Erstlinienoption der medikamentösen Endometriosetherapie

## Effektive und nachhaltige Schmerzreduktion mit Dienogest

**Zyklusabhängige Schmerzen im Peritonealraum, insbesondere Dysmenorrhö, weisen auf eine Endometriose hin. Sie tritt häufiger auf als vermutet und wird in der Regel erst Jahre nach Symptombeginn korrekt diagnostiziert. Die definitive Bestätigung des Befunds erfolgt mittels Laparoskopie, und die anschließende laparoskopische Abtragung der Endometrioseläsionen ist der Goldstandard der Behandlung. Alternativ sowie für die Rezidivprophylaxe stehen medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, unter denen Gestagene wie Dienogest eine wachsende Bedeutung erlangen. So zeigte sich Dienogest bei besserer Verträglichkeit ebenso wirksam wie ein GnRH-Analogon; zudem liegen für dieses Gestagenpräparat auch Langzeitdaten vor, welche über die bisherigen Daten der zulassungsrelevanten Studien hinaus gehen.<sup>1</sup>**

Endometriose – das Auftreten endometriumartiger Zellverbände außerhalb des Cavum uteri – ist die zweithäufigste benigne gynäkologische Erkrankung nach Uterusmyomen. Die Angaben zur Lebenszeitprävalenz reichen von etwa 2–20%; die Inzidenz wird in Deutschland auf 40 000/Jahr geschätzt. Die Erkrankung tritt bei Frauen fast ausschließlich im reproduktiven Alter auf und gilt als estrogenabhängig [1,2].

Ektopes Endometriumgewebe findet sich bei Endometriose-Patientinnen im Beckenperitoneum, in den Ovarien und den Ligg. sacrouterina, im Septum rectovaginale, im Vaginalgewölbe und der Harnblase, im Rectosigmoid, selten auch im Nabel oder im Umfeld peritonealen Narbengewebes, etwa einer Sectio-Narbe.

Die Krankheitslast der Patientinnen ist oftmals hoch. Beim 11. Endometriosekongress deutsch-

sprachiger Länder in Köln zitierte Prof. Dr. Jürgen Kleinstein, Magdeburg, den US-amerikanischen Reproduktionsmediziner Dan I. Lebovic mit den Worten: „Die Endometriose hat das Potenzial, das Leben von Frauen im reproduktiven Alter durch eine Reihe von Manifestationen zu (zer-)stören: Dysmenorrhö, Dyspareunie, chronische Unterbauchschmerzen und Infertilität.“ Darüber hinaus tritt oftmals Dyschezie und auch Dysurie auf, und die Frage nach einer malignen Entartung der Endometriose ist noch nicht endgültig geklärt.

Vor diesem Hintergrund wird der hohe Stellenwert einer möglichst frühzeitigen Diagnose deutlich, doch gerade diese Herausforderung ist noch nicht gelöst: In den Industrienationen geht man derzeit von einer Verzögerung von 6–10 Jahren ab Symptombeginn aus. Oftmals sind erst die Komplikationen der Erkrankung Anlass zu ausgedehnter und interdisziplinärer Diagnostik. Jährlich werden in Deutschland rund 20 000 Frauen wegen ihrer Endometriose hospitalisiert [2].

### Endometriose und Infertilität

„30–50% der Endometriosepatientinnen sind unfruchtbar, und 20–50% der Fertilitätspatientinnen haben eine Endometriose“, konstatierte Prof. Dr. Sylvia Mechsner, Berlin, im Rahmen ihres Vortrags. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität sei bislang noch nicht nachgewiesen. Pathophysiologische Überlegungen sprechen aber dafür. Neben endometriosebedingtem Tubenverschluss sowie Endometriomen und Verwach-

<sup>1</sup> Bisher liegen keine Erfahrungen zur Behandlung mit Visanne® über mehr als 15 Monate bei Patientinnen mit Endometriose vor.

## Pathophysiologie der Endometriose: „Keine Theorie erklärt allein das gesamte Spektrum“

Die Entstehung der Endometriose ist derzeit noch nicht abschließend geklärt; die vorherrschenden Theorien wie die der retrograden Menstruation, die Metaplasie- und die Stammzelltheorie und das Konzept der Gewebetraumatisierung stammen überwiegend aus der Grundlagenforschung der 1920er- bis 2000er-Jahre. Wir sprachen mit Prof. Dr. Sylvia Mechsner, Berlin, über mögliche Krankheitsursachen und deren Zusammenspiel.

### *Frau Prof. Mechsner, gibt es aktuelle Zahlen zur Häufigkeit der Endometriose?*

Im Rahmen von endoskopischen Untersuchungen des Peritoneums – aus unterschiedlichem Anlass – findet sich bei etwa 15–20% der Frauen im reproduktiven Alter endometriumartiges Gewebe; die Hälfte von ihnen leidet an behandlungsbedürftigen Schmerzen, sonstigen Symptomen oder Infertilität.

### *Als eine sehr wahrscheinliche Ursache für die Endometriose gilt die retrograde Menstruation, also die Monatsblutung in den Bauchraum hinein, etwa bei gestörter Uterusperistaltik. Spielen noch andere Faktoren eine Rolle?*

Bei einer Laparoskopie um den Zeitpunkt der Menstruation steigt der Anteil der Frauen mit blutig tingierter Flüssigkeit im Bauchraum auf etwa 90%. Das spricht zunächst für die retrograde Menstrua-

tion. Diese Frauen haben aber längst nicht alle eine dauerhafte und pathologische Endometriose; es muss also noch andere Faktoren geben.

### *Welche zum Beispiel?*

Die aktuellste Erklärung besagt, dass die Erkrankung vom Uterus ausgeht und hier eine gestörte Peristaltik zu Mikrotraumatisierungen im Gewebe führt. Im Rahmen von „tissue injury and repair“ werden Zykllooxygenase und Prostaglandine gebildet, die dann das Enzym Aromatase hoch regulieren, das wiederum zur Estrogensynthese fähig ist und Estrogen lokal freisetzt. Die pathologisch gesteigerte Uterusmotilität führt schließlich dazu, dass Zellen aus den tiefen Schichten der Gebärmutter Schleimhaut disloziert werden: Diese gelangen über die Tuben in den Bauchraum und verursachen möglicherweise Endometriose; oder sie wachsen noch tiefer in die Uteruswand, ins Myometrium, ein. Die Folge ist eine Adenomyose. Dies alles führt zu verstärkten Kontraktionen und löst somit einen Circulus vitiosus aus.

### *Und welche Rolle spielt die Stammzelltheorie?*

Physiologisch vorhandene Zellen mit Stammzellcharakter können aktiviert werden, etwa durch Traumatisierung, mechanischen oder oxidativen Stress. Die Mechanismen sind noch nicht genau

Prof. Dr. Sylvia Mechsner, Berlin



bekannt. Und auch diese Zellen können disloziert werden oder tief ins Gewebe einwachsen. An ihrem „Zielort“ sind sie dann zur Metaplasie fähig – hier kommt noch das 4. Konzept, die Metaplasietheorie, ins Spiel – und können die verschiedensten Zelltypen ausbilden, Epithel-, Stroma- und Muskelzellen, also Endometriosegewebe.

### *Ist eine der Theorien wahrscheinlicher als die andere?*

Jede hat ihre Berechtigung, aber keine bietet per se die Erklärung für alle Phänomene und Ausprägungen der Endometriose. So können auch Frauen mit Rokitansky-Syndrom, die keine Tuben und demnach keine retrograde Menstruation haben, eine Endometriose entwickeln. Bei ihnen muss sich also das Endometrium an Ort und Stelle gebildet haben, etwa aus Stammzellen oder durch Metaplasie unter Hormon-, Infektions- oder Entzündungsstress. Weitere Studien wären wünschenswert, um die Pathomechanismen genauer abzuklären und die Patientinnen gezielter zu therapieren.

**TPR: Frau Prof. Mechsner, vielen Dank für das freundliche Gespräch!**

sungen im Ovar oder im Sigma-Uterus-Bereich sind zahlreiche weitere Hindernisse für die Fertilität zu finden.

Dazu zählen:

- ▶ im Uterus: Aktivierung von Steroidogenem Faktor 1 und Aromatase, Estrogenproduktion in situ, Progesteronresistenz [3] sowie häufig Adenomyose,
- ▶ in der Bauchhöhle: verstärkte Exkretion inflammatorischer Zytokine, Wachstumsfaktoren und Schmerzmediatoren, gesteigerte Makrophagen- und Phagozytenaktivität, Veränderungen am Endothel und in der Angio-

nese; somit Behinderung von Spermienmotilität und Spermien-Oozyten-Interaktion [3,4],  
 ▶ in den Ovarien: reduzierte ovarielle Reserve nach chirurgischer Sanierung, geringerer Effekt der ovariellen Hyperstimulation bei assistierter Reproduktionstherapie (ART) [3].

Selbst bei erfolgreicher Konzeption können embryotoxische Zytokine in der Peritonealflüssigkeit die Oozyten- und Blastozystenentwicklung hemmen, so Mechsner [5]. Aktuelle Studien bestätigen darüber hinaus die Beobachtung, dass die Oozyten der Endometriose-Patientinnen per se von geringerer Qualität sind [6].

## Endometriom beschädigt Oozyten

Dr. Stefan Palm, Köln, lieferte eine Erklärung für die geringere Eizellqualität bei Endometriose: Er sprach von einer „toxischen Suppe“, die aus Endometriomen („Schokoladenzysten“) in den Ovarien freigesetzt werde. „Die Endometriom-Flüssigkeit diffundiert in das Ovar und bewirkt dort irreversible Umbauprozesse“, erklärte Palm: „Die Eizellreserve wird stetig reduziert und die Eizellreifung gehemmt“ [7]. Denn in Endometriomen seien 100- bis 1000-fach erhöhte Eisenwerte, vermehrt Zytokine und freie Sauerstoffradikale zu finden. „Dies führt zu oxidativem Stress im Ovar, zu Fibrose, Verlust von Stroma und Rindenstruktur, zur Metaplasie der glatten Muskulatur sowie zur Rarefizierung und Hyalinisierung der Kapillaren in den Oozyten.“

Andererseits ist die radikale Entfernung der Endometriome ebenfalls mit reduzierter Fruchtbarkeit assoziiert. Aus diesem Grund ist laut Palm bei Kinderwunsch und

- ▶ bilateralen Endometriomen,
- ▶ Voroperation und Endometriom am kontralateralen Ovar oder
- ▶ sehr ausgeprägter Endometriose

eine frühe Gewinnung und Kryokonservierung von Eizellen nicht nur sinnvoll, sondern dringend geboten [9]. Palm bezeichnete dies als „medical freezing“.

Er erklärte: „Es gibt noch keine systematischen Studien, die uns zeigen, welche Endometriosepatientinnen am meisten von der Kryokonservierung profitieren.“ Man solle aber bei Patientinnen mit diesen Merkmalen keine Zeit mit Warten verlieren.

Bis zum Beginn der assistierten Reproduktionstherapie sollte möglichst eine Kontrazeption mit Endometrium-potenten Gestagen, wie z. B. Dienogest, plus Ethinylestradiol erfolgen. „Es ist wichtig, die Ovulation zu hemmen, der Menstruationszyklus würde die inflammatorischen Vorgänge immer wieder aktivieren“, so Palm.

### rASRM-Score: weit verbreitet und leicht zu vermitteln

PD Dr. Dietmar Haas, Linz, Österreich, erläuterte Möglichkeiten und Grenzen des revidierten Scores der American Society for Reproductive Medicine (rASRM) und der „Enzian-Klassifikation“. „Der rASRM-Score wird weltweit am häufigsten verwandt“, so Haas. Hier wird Endometriose am Peritoneum und den Ovarien je nach Größe (< 1/1–3/> 3 cm) mit Punkten bewertet. Die Infiltration wird als „oberflächlich“ oder „tief“ beschrieben, und es gibt Punkte für Adhäsionen an Ovarien und Tuben und Verschluss des Douglas-Raumes (Cul-de-Sac-Obliteration) (Tab. 1).

Je nach Punktzahl ergeben sich 4 Schweregrade.

„Vorteile des rASRM-Scores sind die einfache Anwendbarkeit und breite Akzeptanz; auch für Patientinnen sind die Schweregrade leicht verständlich“, so Haas. Zu den Limitationen zählen die große Interobserver-Variabilität, die fehlende Bewertung der tief infiltrierenden Endometriose (TIE) und die schwache Korrelation zwischen der Ausbreitung der Erkrankung und Schmerz bzw. Infertilität.

### Enzian-Klassifikation: tief infiltrierende Endometriose erfasst

Die Enzian-Klassifikation füllt diese Lücke: Sie erfasst anatomisch deskriptiv tief infiltrierende Läsionen. „Die neue Version von 2012 ist weniger komplex und einfacher anwendbar als die ursprüngliche, und sie überlappt nicht mit dem rASRM-Score“, so Haas.

**Tab. 1** Revidierte Klassifikation der American Society for Reproductive Medicine (rASRM).

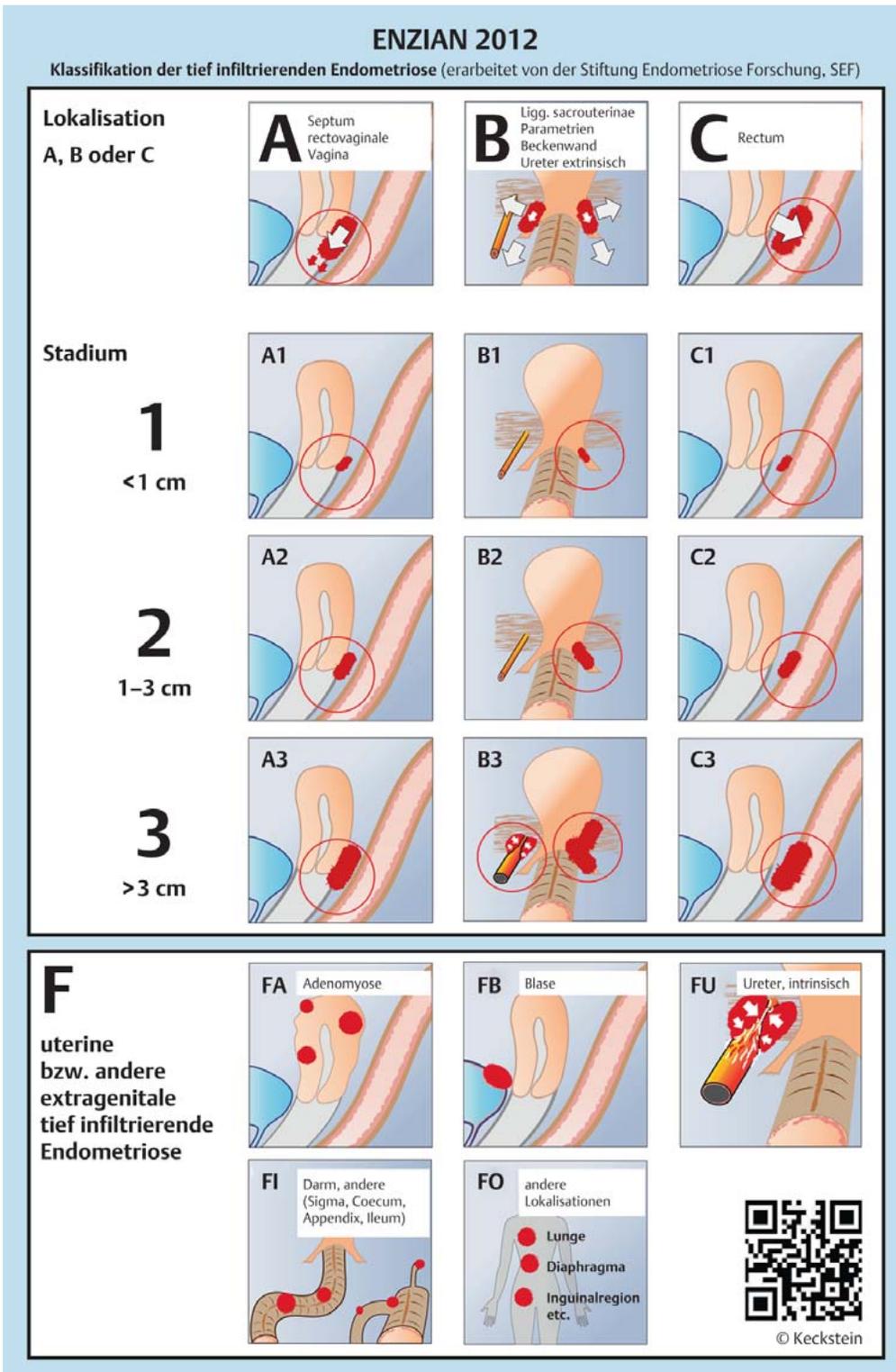
		Endometriose	< 1 cm	1–3 cm	> 3 cm
<b>Peritoneum</b>		oberflächlich	1	2	4
		tief	2	4	6
<b>Ovarien</b>	rechts	oberflächlich	1	2	4
		tief	4	16	20
	links	oberflächlich	1	2	4
		tief	4	16	20
<b>Obliteration des Douglas-Raumes</b>		<b>partiell</b>		<b>vollständig</b>	
			4		40
<b>Adhäsionen</b>			<b>&lt; 1/3 Verschluss</b>	<b>1/3–2/3 Verschluss</b>	<b>&gt; 2/3 Verschluss</b>
<b>Ovarien</b>	rechts	dünn	1	2	4
		dicht	4	8	16
	links	dünn	1	2	4
		dicht	4	8	16
<b>Tuben</b>	rechts	dünn	1	2	4
		dicht	4	8	16
	links	dünn	1	2	4
		dicht	4	8	16

Auch bei der Enzian-Klassifikation wurden als Cut-off-Werte der Läsionsgrößen 1 cm und 3 cm gewählt. Der Manifestationsort wird durch Buchstaben beschrieben: A steht für die Vagina und das Septum rectovaginale, B für das Lig. sacrouterinum bis zur lateralen Bauchwand reichend, C für Rektum und Sigma, FA für den

Uterus (Adenomyose), FB für die Harnblase, FI für das Intestinum, FU für die Ureteren und FO für andere Stellen (others) (Abb. 1).

Bewährt hat sich die Enzian-Klassifikation in der präoperativen Abschätzung der Operationszeiten bei TIE: In Studien zeigte sich ein signifi-

**Abb. 1** Der Enzian-Score ist eine neue Möglichkeit, tief infiltrierende Endometriose zu klassifizieren. Dieser Score wurde von Professor J. Keckstein (Villach, Österreich) mit einer Gruppe der Stiftung Endometriose Forschung (SEF) bei dem ersten Weissensee-Treffen 2002 erarbeitet und weiterentwickelt [8]. Mit freundlicher Genehmigung aus: Keckstein J, Ulrich E et al. Enzian-Klassifikation der tiefinfiltrierenden Endometriose. Zentralbl Gynäkol 2003; 125: 291.



kanter Zusammenhang zwischen der Enzian-Klassifikation und der benötigten OP-Zeit [10].

### Laparoskopie ist Basis der Diagnose und Therapie

„Zwischen den ersten Symptomen und der korrekten Diagnose ‚Endometriose‘ vergehen im Mittel 10 Jahre“, kritisierte Dr. Frank Tuttlies, Villach, Österreich [2]. Dabei gibt es deutliche, wenn auch unspezifische Hinweise: „Indikation für eine Endometriosedagnostik sind (Unterbauch-)Schmerz, Organdestruktion und/oder Infertilität“, so Tuttlies (Abb. 2).

Bestimmte Schmerz- und Symptommuster sind wegweisend, etwa Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie und/oder Hämaturie, aber auch rezidivierende Harnwegsinfekte. Am „Kardinalsymptom“ Dysmenorrhö leidet fast jede Endometriosepatientin; tritt der Unterbauchschmerz dagegen nur zyklusunabhängig auf, sollte nach Differenzialdiagnosen gefahndet werden.

Im Rahmen der spezifischen Anamnese sollten nicht nur die Schmerzen, sondern auch Kinderwunsch und Sicherheitsbedürfnis der Patientin erfasst werden, forderte Tuttlies. Zur klinischen Untersuchung gehören nach seinen Worten die Spekulum-Inspektion, insbesondere am hinteren Fornix, sowie die bimanuelle vaginale und die rektale Palpation des kleinen Beckens.

Ergänzend kann der transvaginale Ultraschall angewendet werden. Dieses Vorgehen erhöht bei tief infiltrierender Endometriose (TIE) die

präoperative Sicherheit der Diagnosestellung auf bis zu 98%, betonte Tuttlies [12]. „Für die Abklärung einer oberflächlichen Endometriose am Peritoneum ist allerdings die diagnostische Laparoskopie notwendig“, schränkte er ein.

Soll nach der klinischen Abklärung der Befund gesichert werden, ist ohnehin eine Laparoskopie angezeigt, betonte der Experte.

### Präoperative Diagnostik in Frühstadien nicht immer treffsicher

Eine Herausforderung für die präoperative Diagnostik sind De-novo-Endometriose-Patientinnen in frühen Stadien. So präsentierte Prof. Dr. Daniela Hornung, Karlsruhe, eine Studie, in der die Krankenakten von 543 gynäkologischen Patientinnen, die eine Laparoskopie/Laparotomie erhalten hatten, retrospektiv ausgewertet wurden. 156 der Frauen litten an Endometriose; davon waren 101 neu diagnostiziert.

Bei 89,1% der bekannten Patientinnen und nur bei 42,6% der neuen Patientinnen wurde die Endometriose bereits präoperativ vermutet. Die Trefferquote war stadienabhängig: 32,3, 41,7, 44,4 bzw. 54,5% der neu entdeckten Endometriosepatientinnen im rASRM-Stadium I, II, III bzw. IV wurden schon vor der Endoskopie korrekt vermutet. Falsch-positive Diagnosen gab es kaum [13] (Tab. 2).

### Validierte Labortests stehen noch aus

„Ein validierter Blut-Biomarker für die Erstdiagnose und Therapiekontrolle fehlt bislang“, bedauerte Hornung. In einer aktuellen Studie hatte ein Kombinationstest immerhin eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 81%; hier wurden CA-125, sICAM-1, VEGF, Glycodelin und Annexin V getestet [14].

Studien mit Biomarkern im Urin haben bislang noch keinen Durchbruch erbracht, so Hornung. Am aussichtsreichsten sind wohl Proteomics-Analysen des eutopen Endometriums. Sie sind aber derzeit noch kostenintensiv, aufwendig und schlecht reproduzierbar.

### Ultraschall zur Beurteilung des Ausprägungsgrads bei Endometriose

„Die Sonografie gibt uns die Möglichkeit, schnell und kostengünstig das Ausmaß und Stadium der Endometriose zu erkennen“, betonte Prof. Dr. Gernot Hudelist, Wien, Österreich. „Sie

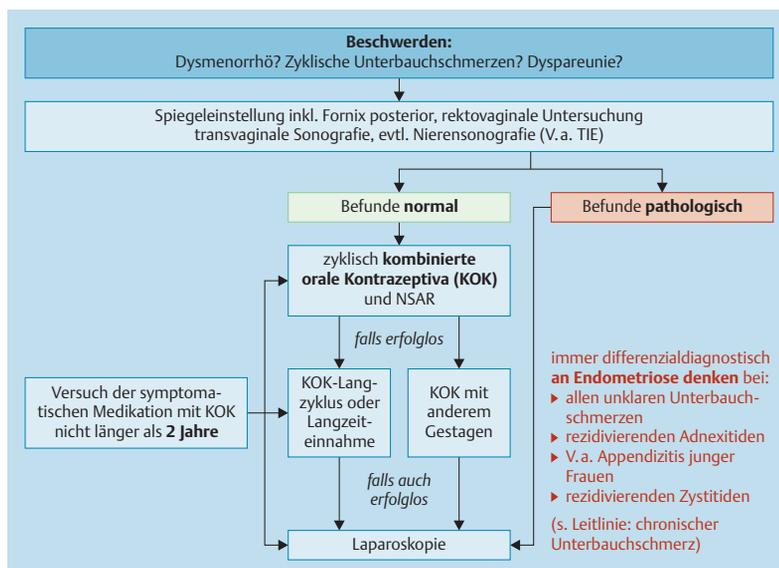


Abb. 2 Therapieschema zur Behandlung der Endometriose, Diagnose; mod. nach [11].

verschafft uns einen guten Überblick über die Organbeteiligung.“

So können im Ovar iso-echogene Strukturen als Endometriome definiert werden. „Schwieriger wird es bei Hämosiderinniederschlägen im Endometriom; dann stellt sich das Gewebe echo-reicher dar“, sagte Hudelist. Bei klassisch-papillären Strukturen in Endometriomen sei auch an ein malignes Geschehen zu denken.

Adenomyosis des Uterus kann man an einer Asymmetrie der Vorder- und Hinterwand „oftmals im Verhältnis 3 : 1 oder 4 : 1“ und der unregelmäßigen, aufgelockerten Struktur erkennen. Vom Myom lässt sich das Adenomyom mit Doppler-Sonografie unterscheiden: „Adenomyome sind meist stärker zentral perfundiert.“

„Das größte Potenzial hat die transvaginale Sonografie bei der Untersuchung der tief infiltrierenden Endometriose“, so Hudelist. „Diese ist zumeist an der Blasenhinterwand, nahe dem Trigonum vesicae, lokalisiert, oder aber als echoarmer solider Knoten am Rektum.“

Hudelist empfahl Anamnese, klinische und Ultraschalldiagnose und operative Therapie in ein und derselben Hand zu belassen: „Das schafft mehr Sicherheit, und die Lernkurve zum Erkennen einer Rektum-Endometriose durch transvaginale Sonografie ist kurz“ [15].

An Grenzen stoße der Ultraschall bei der Darstellung der peritonealen Endometriose: Sie kann man in der Sonografie nicht erkennen.

### Präoperative MRT erleichtert dem Chirurgen die Arbeit

Dr. Christian Houbois, Köln, umriss den Nutzen der Magnetresonanztomografie (MRT): „MRT wird zunehmend in der präoperativen Bildgebung bei Endometriose empfohlen. Sie ist dem transvaginalen Ultraschall bei verschiedenen Lokalisationen u. a. der TIE oder dem gleichzeitigen Vorliegen von Leiomyomen und einer Adenomyosis uteri überlegen und erleichtert dem Chirurgen damit die präoperative Planung“ [16, 17].

Mit der MRT kann das gesamte Becken in hoher räumlicher Auflösung erfasst und nichtinvasiv dargestellt werden, betonte Houbois. Bezüglich der Detektion peritonealer Läsionen und der Bestimmung der Infiltrationstiefe von Dünn- und Dickdarmläsionen bestehen jedoch noch Einschränkungen.

**Tab. 2** Anteil der Patientinnen, deren Endometriose präoperativ gefunden wurde; mod. nach [13].

Stadium/Diagnose	neu		bekannt	
rASRM-I	10/31	32,3%	5/5	100%
rASRM-II	5/12	41,7%	8/8	100%
rASRM-III	16/36	44,4%	11/15	73,3%
rASRM-IV	12/22	54,5%	25/27	92,6%

„Die MRT-Untersuchung selbst dauert etwa 25 Minuten und kann zyklusunabhängig durchgeführt werden“, erklärte Houbois. Sein Tipp: „Ein intravenöses Kontrastmittel ist nicht nötig; zur besseren Differenzierung der Organe im kleinen Becken wird vaginal und rektal appliziertes Ultraschallgel verwendet.“ Das MRT-Gerät sollte mit 1,5 oder besser 3 Tesla arbeiten. Vorherige Abführmaßnahmen, eine mäßig gefüllte Blase und die Gabe eines Spasmolytikums schaffen einen optimalen Rahmen für die Untersuchung.

„MRT hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt und ist heute eine empfehlenswerte, hochkarätige Untersuchungstechnik“, betonte Houbois. „Sie erleichtert die genaue Lokalisation von Endometrioseherden und Adhäsionen und schont die Ressourcen des Operateurs.“

### Chirurgie: eine Waffe im Kampf für die Symptomkontrolle

„Im Mittelpunkt jeglicher chirurgischer oder auch medikamentöser Therapie müssen die Beschwerden der Patientin stehen“, betonte Prof. Dr. Stefan P. Renner, Erlangen. „Die Operation sollte sich an den im Patientengespräch ermittelten Schmerzpunkten und den Vorbefunden orientieren. Und diese sollten im Idealfall von demselben Arzt erhoben worden sein, der auch den Eingriff durchführt.“

Er erläuterte die Methoden der in der Leitlinie geforderten „operativen Entfernung der Herde“ am Beispiel der Peritoneal-, der Ovarial- und der tief infiltrierenden Endometriose (TIE) (Abb. 3).

### Peritonealendometriose: Koagulation, Laserablation, Exzision?

Zur chirurgischen Therapie der Peritonealendometriose sollte jeder das Verfahren einsetzen, das er am besten beherrscht, schlug Renner vor, damit erreiche man den größten Nutzen in der

Bekämpfung der Symptome. Jedes Verfahren habe schließlich seine Vor- und Nachteile.

Er selbst bevorzugt die vollständige Exzision, da ihn die Alternativen nicht überzeugen: „Bei der bipolaren Koagulation bspw. ist schwer zu beurteilen, ob noch Endometriose-Residuen verbleiben, und wenn wir hier sichergehen wollen, schaffen wir unnötig große Wundflächen.“

Die Studien zum direkten Vergleich der Verfahren umfassen allerdings oft nur geringe Patientenzahlen und kurze Nachbeobachtungszeiten. Schon vor der Operation müsse auch über eine postoperative medikamentöse Rezidivprophylaxe nachgedacht werden.

**Ovarialendometriose: bei Kinderwunsch ovarielle Reserve schonen!**

Bei der Ovarialendometriose ist die Sachlage klarer: Die vollständige Exzision ist hier die effektivste Therapie, effektiver als Laserevaporisation, Argon-Plasma-Laser oder Hochfrequenz-Koagulation, wie Renner berichtete.

Allerdings liege die Rezidivrate nach Eröffnen und Spülen des Zystenbals bei 80% in 6 Monaten. Und jede erneute Exzision zerstöre weiteres Ovarialgewebe. „Bei wiederholter Exzision im Ovar – insbesondere bei bestehendem Kinderwunsch – müssen wir eventuell gemeinsam mit der Patientin eine Entscheidung treffen, die

auch gegen eine weitere Operation ausfallen kann“, so Renner.

Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe ist nach der OP einer Ovarial-Endometriose ratsam und hat sich als wirksam erwiesen.

**Bei Adenomyose nicht zu früh hysterektomieren**

„Bei der Adenomyose sollten wir nicht zu schnell eine Hysterektomie erwägen“, mahnte Renner nochmals zum Erhalt der Fertilität. Denn: „Junge, kinderlose Patientinnen ohne aktuellen Kinderwunsch ändern manchmal ihre Lebensplanung; diese Option sollten wir ihnen nicht nehmen. Ohnehin ist die Hysterektomie keine Garantie für dauerhafte Schmerzfreiheit.“

Alternativen seien eine lokale Exzision (als Therapieversuch bei Kinderwunsch) oder die lokale oder systemische Induktion einer Amenorrhö, etwa mit Dienogest.

**Tief infiltrierende Endometriose**

**Blase, Rektum: nur bei Symptomen; Harnleiterstau: immer operieren**

Bei Patientinnen mit Dysurie, Hämaturie und vermeintlich rezidivierenden Harnwegsinfektionen, die sich als Blasenendometriose erweisen, riet Renner direkt zur lokalen Exzision im Gesunden: „Der Eingriff ist einfach und meist

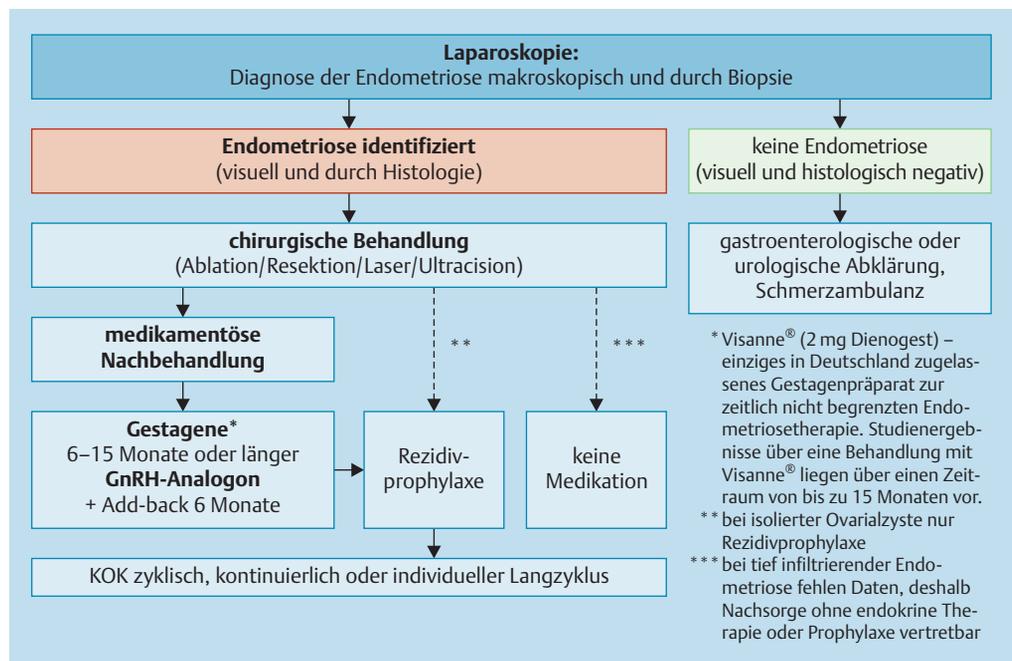


Abb. 3 Therapieschema zur Behandlung der Endometriose; mod. nach [11].

erfolgreich – und die oftmals bestehende unnötige Antibiotikatherapie wird endlich beendet.“

Auch bei Rektumendometriose zielen alle operativen Maßnahmen auf die Beseitigung von Symptomen. Das Nebenwirkungsspektrum ist hier jedoch höher und reicht von Stuhl- und Blasenentleerungsstörungen bis hin zur Anatosomoseninsuffizienz mit (vorübergehender) Anus-*praeter*-Anlage. „Im Rahmen der Operation kann eine komplette Resektion erfolgen oder bei minimalen Beschwerden Biopsien aus verdächtigen Befunden entnommen werden, um Malignität auszuschließen“, riet Renner.

Die Ureterendometriose ist ein Sonderfall. Sie ist die einzige absolute Indikation zur Endometriosechirurgie: Hier wird nicht nur bei Schmerzen operiert, sondern bei Harnstau immer und sofort. Renner bemerkte, dass Endometriose am Ureter entweder ausgeschnitten und genäht werden kann oder der Ureter auch laparoskopisch in die Blase neu eingepflanzt werden kann.

„Die operative Therapie bietet bei Endometriose gute Optionen“, fasste Renner zusammen. „Wichtig ist die umfassende Aufklärung der Patientinnen über alle Vor- und Nachteile und Risiken. Letztlich müssen wir multimodal denken und interdisziplinär das beste Vorgehen mit dem Ziel der Beschwerdefreiheit finden.“

### Voraussetzungen für die ambulante Laparoskopie

Die Möglichkeiten und Grenzen der ambulanten Endometriosechirurgie in einer Tagesklinik schilderte Dr. Jost Klippel aus Holtendorf bei Görlitz. Er präsentierte eine Analyse klinikeigener Daten über 989 Laparoskopien 2009–2014. „Hinsichtlich des Alters gibt es kaum Einschränkungen; unsere Patientinnen waren zwischen 13 und 87 Jahre alt“, berichtete er.

„Nur bei 8% der Patientinnen war Endometriose als Verdachtsdiagnose auf dem Überweisungsschein angegeben“, so Klippel. „Wir selbst vermuteten bei 35,9% eine Endometriose, und letztlich wurde dieser Befund bei 31,4% histologisch bestätigt.“ Bei 39% der Frauen bestand zudem ein Verdacht auf Adenomyose.

Die Krankheitsschwere der Patientinnen wurde überwiegend (in 89% der Fälle) mit B1 oder B2 laut Enzian-Score bewertet, dies bietet gute Bedingungen für die ambulante Laparoskopie und eine gute Prognose.

Wichtige Voraussetzungen für ambulante Laparoskopie bei Endometriose sind laut Klippel:

- ▶ ein gut ausgerüsteter Operationssaal,
- ▶ ein versierter Anästhesist,
- ▶ ein kurzfristig erreichbarer Urologe und Chirurg,
- ▶ Fachpersonal und Räumlichkeiten für eine 6–8-stündige Nachbetreuung,
- ▶ eine sachgerechte Schmerztherapie
- ▶ sowie klare Vorgaben, bei welchen Komplikationen eine Patientin in welches nahegelegene Krankenhaus verlegt werden sollte.

Derartige Komplikationen sind aber selten, beruhigte er: In seiner Patientenklintel gab es in fast 6 Jahren nur 10 Fälle (1%) von Kreislaufschwäche – meist wohl mit psychosomatischem Hintergrund – sowie 4 Fälle (0,4%) ernsterer medizinischer Komplikationen.

„Der Operateur sollte sehr erfahren sein und auch genau wissen, wann er an seine Grenzen stößt und die Patientin verlegen sollte“, betonte Klippel nochmals. Patientenseitig müsse ein soziales Umfeld vorhanden sein, das die Weiterbetreuung sicherstellt. Und: „Bei absehbar sehr zeitaufwendigen Eingriffen müssen wir die Wirtschaftlichkeit im Blick behalten“, gab Klippel zu bedenken.

### Medikamentöse Therapie: Rezidivprophylaxe und wirksame Alternative zur Operation

„Eine Heilung der Endometriose gibt es bislang nicht“, betonte Prof. Dr. Thomas Römer, Köln. Er bezifferte die Rezidivraten 3 Jahre nach laparoskopischer Entfernung der Läsionen auf 25% bei Patientinnen im rASRM-Stadium I/II und sogar 90% bei Patientinnen im Stadium III/IV.

Problematisch seien v.a. kleine Vesikel, die eine noch junge Endometrioseläsion kennzeichnen: Sie seien einerseits inflammatorisch sehr aktiv und für einen Großteil der Schmerzen verantwortlich, andererseits aber vom Operateur leicht zu übersehen.

„Je aktiver die Endometriose und je ausgeprägter sie vom Stadium her ist, desto wichtiger ist die adjuvante medikamentöse Therapie“, so Römer. Durch die Anwendung von Gestagenen, sowohl als Monosubstanzen als auch in kombinierten Präparaten oder GnRH-Analoga lässt sich eine therapeutische Amenorrhö induzieren, die eine Regression der Endometrioseläsionen bewirken kann.

Hauptziel der medikamentösen Behandlung ist die Rezidivprophylaxe, dies unterstreicht auch die Leitlinie [1]. „Das soll helfen, multiple Operationen zu vermeiden“, erklärte Römer den Stellenwert. „Aber auch die primäre medikamentöse Zerstörung der Herde in der Erstlinientherapie ist ein wichtiges Einsatzgebiet der Medikamente.“ So lehnten einige Patientinnen die Operation von vornherein ab, bei anderen sei der Erst- oder Wiederholungseingriff zu riskant.

### Gestagene heute oftmals als Erstlinientherapie bevorzugt

Häufig werden zur Therapie der Endometriose-schmerzen Analgetika eingesetzt; sie bieten einen rein symptomatischen Lösungsansatz und sind wegen ihrer Begleiteffekte für die Dauertherapie wenig geeignet. Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) – oftmals Off-label im Langzyklus oder in Dauertherapie angewendet – sind für die Indikation Endometriose nicht in randomisiert-kontrollierten klinischen Studien untersucht: „Die Verordnung wäre außerhalb der Zulassung“, so Römer (Abb. 4). Allerdings ist der Effekt der enthaltenen Estrogenkomponente kombinierter Präparate bisher nicht geklärt. Es sind jedoch Fälle von tiefenfiltrierender Endometriose v.a. bei Patientinnen mit langjährigem Einsatz von kombinierten Präparaten zur Verhütung beschrieben.

„GnRH-Analoga waren für viele Jahre der Standard in der Endometriose-therapie, und sie sind durchaus effektiv“, ergänzte der Kölner Experte. „Eine Langzeiteinnahme ist aber nur mit Add-

back-Therapie möglich.“ Damit wies er auf das Problem des Estrogenmangels und des konsekutiven Verlusts von Knochenmasse unter der Gabe von GnRH-Analoga hin. Zudem ist für ihre Verordnung ein histologischer Nachweis der Endometriose notwendig. „Deshalb spielen heute die Gestagene bei Endometriose eine immer größere Rolle“, beschrieb Römer einen neuen Trend in der medikamentösen Therapie dieser Erkrankung.

### Analgetika bei Endometriose: Coxibe nicht wirksamer als NSAR

„Analgetika sind indiziert, wenn eine Hormontherapie wegen Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Kinderwunsch der Patientin nicht möglich ist oder Hormone unwirksam sind.“ Mit diesen Worten umriss PD Dr. Martin Sillem, Mannheim, die Rolle der Schmerzmittel.

Bei fehlender Hormonwirkung sei allerdings zu überprüfen, ob tatsächlich eine Endometriose die Schmerzursache ist. Gehen die Beschwerden etwa auf eine somatoforme Schmerzstörung zurück, sind Analgetika nur ein kleiner und möglichst temporärer Baustein der multimodalen Therapie.

Die Einnahme von Analgetika bei endometriosebedingter Dysmenorrhö sollte auf den Zeitkorridor kurz vor und während der Menstruation beschränkt bleiben; ggf. sei eine Komedikation zum Schutz der Magenschleimhaut nötig. Aber auch die unerwünschten Wirkungen auf Nieren und Koronararterien sollten nicht unterschätzt werden, so Sillem: „Insbesondere wenn die Patientin weitere Medikamente einnimmt, welche die Niere beeinflussen, kann es zu superadditiven Effekten kommen.“ Als Beispiele für Medikamente mit Interaktionspotenzial nannte er Angiotensinrezeptorblocker und andere Antihypertensiva.

Zur Wirksamkeit der Analgetika bei Endometriose liegen nur wenige Daten vor. „Bei Dysmenorrhö allgemein haben sich aber die nicht steroidal Antirheumatika, NSAR, sehr effektiv gezeigt“, zitierte Sillem eine Cochrane-Analyse mit mehr als 5000 Patientinnen. „COX-2-Inhibitoren waren in dieser Metaanalyse den NSAR weder in der Wirkung noch in der Verträglichkeit überlegen, das sollte man bedenken“ [18].

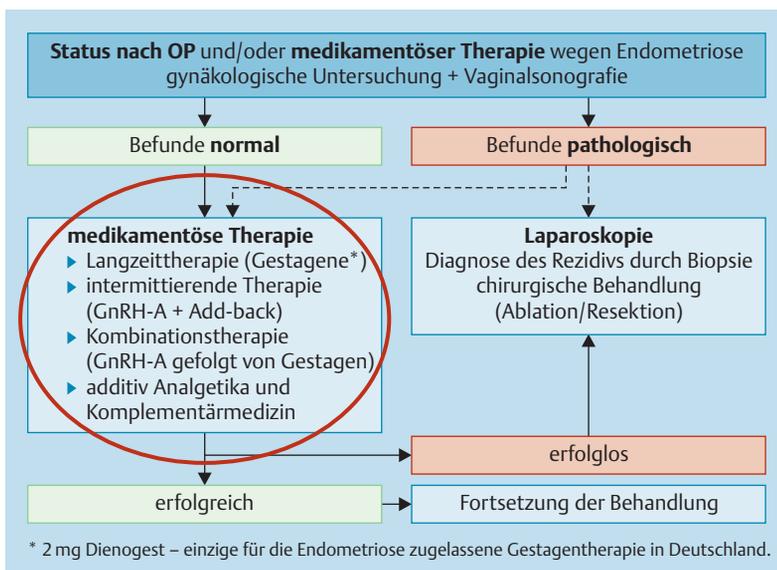


Abb. 4 Behandlungsschema bei Rezidivkrankungen; mod. nach [11].

## GnRH-Analoga: Sequenz- oder Alternativtherapie bei Gestagen-Nonresponderinnen

Agonisten des Rezeptors für das Gonadotropin freisetzende Hormon, kurz GnRH-Analoga, waren über lange Zeit der Goldstandard der medikamentösen Endometriose-therapie. „In klinischen Studien haben sie sich wirksamer gezeigt als Placebo“, erklärte Prof. Dr. Jörg Engel, Gießen [19].

In einer Head-to-Head-Studie zum Vergleich des GnRH-Analogons Leuprorelin mit dem Gestagen Dienogest hatten beide Medikamente eine vergleichbare Wirkung hinsichtlich der Schmerzreduktion, berichtete der Gynäkologe: Der Schmerz sank in 24 Wochen von durchschnittlich 60,2 auf 12,7 mm (-47,5 mm; Dienogest) bzw. von 57,9 auf 11,9 mm (-46 mm; Leuprorelinacetat) [20] (Abb. 5).

„Dienogest wurde allerdings besser vertragen“, konstatierte Engel. Häufige unerwünschte Wirkungen der „künstlichen Menopause“ unter GnRH-Analoga seien Hitzewallungen, Scheidentrockenheit und v.a. ein Verlust an Knochenmasse, zählte er auf und betonte: „Deshalb sind GnRH-Analoga als Dauertherapie ungeeignet.“

Add-Back-Strategien mit Zusatzgabe von Estrogenen oder einer Kombination aus Estrogen/Gestagen, etwa Norethisteron/Estradiol, könnten den Knochenverlust unter GnRH-Analoga eine Zeitlang verhindern, aber nicht auf Dauer. „Inzwischen steht Dienogest und nicht mehr die GnRH-Analoga in der Erstlinie der medikamentösen Endometriose-therapie“, so Engel.

Eine wichtige Rolle spielen GnRH-Analoga aber noch bei Gestagen-Nonresponderinnen. So nahmen an einer prospektiven, nicht randomisierten Studie 66 Frauen mit Beckenschmerz bei Endometrioserezidiv teil. Sie erhielten 4–6 Monate lang ein GnRH-Analogon, gefolgt von 12 Monaten Dienogest 1–2 mg. Das führte zu einer signifikanten, anhaltenden Schmerzreduktion [21].

Eine andere Einsatzmöglichkeit der GnRH-Analoga bei Endometriose ist die ovarielle Suppression im ultralangen Protokoll vor assistierter Reproduktion bei Fertilitätspatientinnen, ergänzte Engel. Sie hilft die Schwangerschaftsraten zu steigern.

## Gestagen ist nicht gleich Gestagen

„Bei der Gestagentherapie der Endometriosepatientinnen werden antiproliferative, antiangiogenetische und immunmodulatorische Effekte beobachtet“, erläuterte Prof. Dr. Andreas D. Ebert, Berlin. „Matrixmetalloproteinasen werden gehemmt und das Endometrium wird dezidualisiert und atrophiert.“ Daraus ergebe sich eine Ruhigstellung des eutopen Endometriums und des Myometriums. Diese reduziert wiederum die Entstehung von Mikrotraumata zwischen den beiden Geweben, die nach der Tissue Injury and Repair-Theorie von G. Leyendecker für die Endometriose mitverantwortlich sind, erklärte Ebert.

„Diese und weitere Effekte machen Dienogest besonders interessant für die Endometriose-Therapie“, konstatierte Ebert und betonte au-

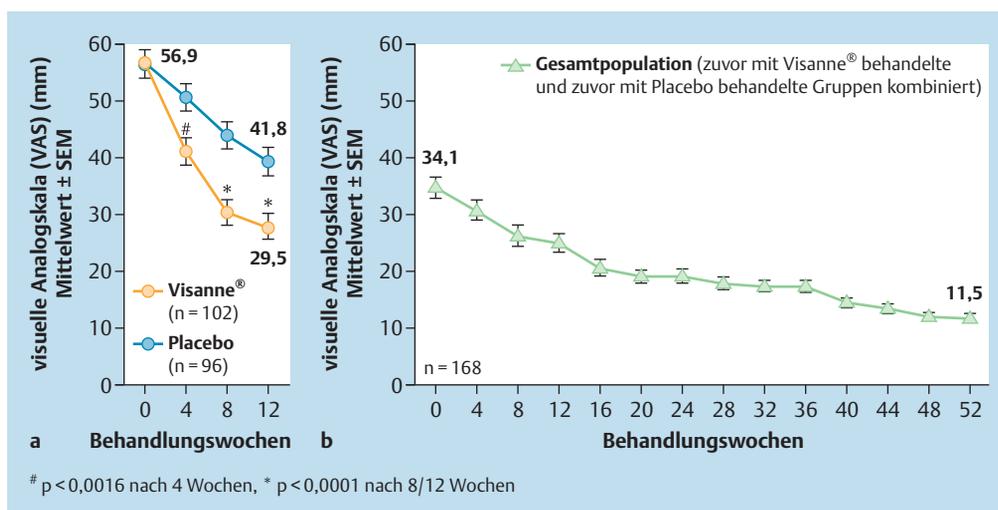


Abb. 5 Dauerhafte Schmerzlinderung unter Dienogest 2 mg: Placebo- und Verlängerungsstudie; mod. nach [24,27].

ßerdem: „Unter den zahlreichen verfügbaren Gestagenen ist Dienogest derzeit das einzige, das in Deutschland zur Therapie bei Endometriose explizit zugelassen ist.“

Zur Anwendung von Dienogest in der Rezidivprophylaxe verwies Ebert auf eine kürzlich veröffentlichte Studie mit 568 Teilnehmerinnen, bei denen ein ovarielles Endometriom im MRT nachgewiesen worden war und mittels Laparoskopie entfernt wurde. 417 dieser Frauen lehnten eine medikamentöse Nachbehandlung ab – teils, weil sie ihren Kinderwunsch verwirklichen wollten. Die übrigen 151 Frauen hatten keinen aktuellen Kinderwunsch und erhielten eine Nachbehandlung mit Dienogest 2 mg.

Nach 5 Jahren war die Rezidivrate in der Dienogestgruppe massiv reduziert: Während 69% der Frauen ohne Medikamente eine erneute Endometrioseerkrankung bekamen, die mind. genauso groß war wie zuvor, betraf dies in der Dienogestgruppe nur 4% der Patientinnen [22]. „Das ist ein wichtiger Aspekt für den operativ tätigen Gynäkologen“, so Ebert.

In der im Mai 2015 auf dem Kongress der Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) in Paris vorgestellten VISADO-Studie (Vianne Study to Assess Safety in Adolescents, open-label study) wurden Teenager im Alter von 12–17 Jahren mit Verdacht auf Endometriose (n=87) oder mit bestätigter Endometriose (n=14) mit Dienogest 2 mg behandelt. Ihr durchschnittlicher Schmerzscore verringerte sich in der 12-monatigen Beobachtungszeit von 64,1 auf 12,1 mm in der visuellen Analogskala. Bereits in den ersten 4 Wochen sank die Schmerzaktivität um 40%. Die mittlere Knochendichte am 2.–4. Lendenwirbel war innerhalb eines Jahres um 1,2% gesunken; nach Beendigung der Therapie wurde dieser Trend aber wieder relativiert [23].

### Vorteile von Dienogest in der Endometriosetherapie optimal nutzen

Dienogest (Visanne®) steht laut Römer „zwischen den beiden Gruppen der Gestagene: Hier kommen die guten metabolischen Eigenschaften der Progesteronderivate und die guten Endometriumeffekte der Nortestosteronderivate zusammen.“ Er hob den zusätzlichen Nutzen der antiandrogenen Wirkung von Dienogest hervor: Sie kann eventuelle Androgenisierungserscheinungen ausgleichen, unter denen manche Patientinnen leiden.

### Deutliche Schmerzreduktion über 15 Monate

Römer präsentierte eine randomisiert-kontrollierte Studie mit 168 Patientinnen, in welcher die endometriosebedingten Schmerzen unter Dienogest 2 mg gegenüber Placebo deutlich reduziert wurden. Zwei Aspekte waren hier besonders bemerkenswert: Zum einen ging der unmittelbare Effekt der Dienogesttherapie in den ersten 12 Behandlungswochen deutlich über den in Schmerzstudien immer vorhandenen Placeboeffekt hinaus und zum anderen profitierten auch die Kontrollpatientinnen von Dienogest, nachdem sie in der Verlängerungsstudie darauf umgestellt worden waren.

Auf der visuellen Analogskala, die von 0–100 mm reicht (hohe Werte bedeuten stärkeren Schmerz), erreichten die Patientinnen unter Dienogest eine Schmerzreduktion um durchschnittlich 43,2 mm. Diese Verbesserung war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und der Effekt blieb über die gesamte Studiendauer von 15 Monaten konstant [24] (Abb. 6).

„Dienogest ist unbeschränkt für eine Dauertherapie zugelassen“, stellte Römer klar. „Auch wenn die randomisiert-kontrollierten Daten bislang nur 15 Monate umfassen, kann die Therapie über diesen Zeitraum hinaus fortgesetzt werden, wenn das nötig ist.“ Er verwies dazu auf den Zulassungstext „Behandlung der Endometriose“ [25], ohne dass es bei der zugelassenen Indikation einen Hinweis auf zeitliche Begrenzung gibt, und auf Erfahrungen aus der täglichen Praxis sowie auf eine kleinere Studie aus Japan.

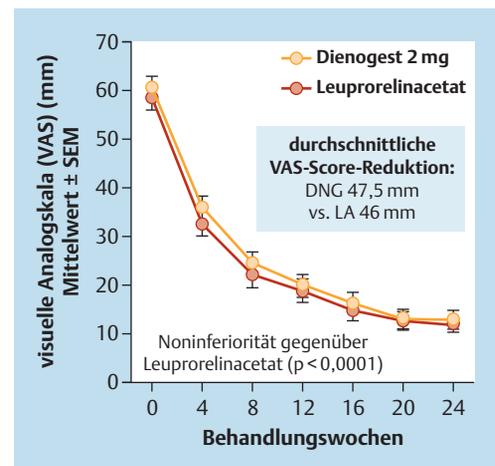


Abb. 6 Vergleichbare Wirksamkeit von Dienogest 2 mg vs. Leuprorelinacetat [20].

Im Rahmen dieser Studie wurden 21 Patientinnen bis zu 36 Monate lang mit Dienogest behandelt. „Bei allen wurden die Schmerzen reduziert und bei keiner von ihnen wurden die Knochendichte oder die Gerinnungsparameter beeinträchtigt“, berichtete Römer [25]. „Das Fortbestehen der Indikation sollte allerdings jährlich überprüft werden.“

### Kompetente Beratung für bessere Therapieadhärenz

An unerwünschten Wirkungen sind unter Dienogest – wie allgemein bei Gestagenen – Kopfschmerzen, Brustschmerzen, Akne oder auch depressive Verstimmungen zu erwarten. Diese sind im Allgemeinen transient und sollten im Rahmen der Patientenaufklärung aktiv angesprochen und erörtert werden. Wichtig ist, dass unter Dienogest – im Gegensatz zu den GnRH-Analoga – keine oder nur geringfügige Hitzevallungen beobachtet werden [20]. Zudem ist das Thromboserisiko deutlich niedriger als unter kombinierten oralen Kontrazeptiva.

Die häufig beobachteten Interimsblutungen sind ebenfalls meist passager: „Wenn wir die Patientinnen darüber informieren, verhindern wir unnötige Therapieabbrüche“, so Römer. Eine der möglichen Optionen, um Zwischenblutungen zu reduzieren, sei ein Therapiestart mit GnRH-Analoga mit anschließender Umstellung auf Dienogest.

### Estrogenspiegel bleibt im therapeutischen Fenster und Knochendichte im „grünen Bereich“

Der Einfluss von Dienogest auf die Knochendichte wurde an 21 Patientinnen vor und nach einer 6-monatigen Behandlung mit Vianne® untersucht. Es gab keine Verringerung der mittleren Knochendichte bei erwachsenen Patientinnen ohne erhöhtes Osteoporoserisiko. Dies könnte u. a. darauf zurückzuführen sein, dass die Estrogenspiegel unter Dienogesttherapie weitestgehend im „therapeutischen Fenster“ um etwa 40 pg/ml (knapp 150 pmol/l) liegen [26]. Dazu Römer: „Bleibt das Estrogen im Bereich um 30–60 pg/ml, dann können wir die

Endometrioseläsionen behandeln, ohne sie zugleich zum Wachstum zu stimulieren und ohne den Knochenstoffwechsel zu beeinträchtigen.“ Langzeitdaten zu Knochendichte und Frakturrisiko unter Anwendung von Vianne® liegen aber derzeit nicht vor und sind wegen des bisher beobachteten Verlaufs auch nicht geplant.

### Fazit

Die Therapie der Endometriose ist komplex und muss maßgeschneidert und patientinnenorientiert erfolgen. Neben der diagnostischen und therapeutischen Laparoskopie haben die medikamentöse Behandlung und Rezidivprophylaxe einen hohen Stellenwert. Dabei spielen Gestagene eine immer größere Rolle. Für Dienogest (Vianne®) wurde eine vergleichbare Wirkung wie unter Leuprorelin bei verbesserter Therapie-sicherheit nachgewiesen.

### Literatur

- 1 Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose. Im Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-0451\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2013-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0451_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10.pdf); Stand: 07.12.2015
- 2 Hudelist G, Fritzer N, Thomas A et al. Hum Reprod 2012; 27: 3412–3416
- 3 de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Lancet 2010; 376: 730–738
- 4 Thibault F, Costa P, Thanigasalam R et al. BJU Int 2013; 112: 1143–1149
- 5 Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Fertil Steril 2001; 75: 785–790
- 6 Xu B, Guo N, Zhang XM et al. Sci Rep 2015; 5: 10779
- 7 Sanchez AM, Vignano P, Somigliana E et al. Hum Reprod Update 2014; 20: 217–230
- 8 Tuttliet F, Keckstein J, Ulrich U et al. Zentralbl Gynäkol 2005; 127: 275–281
- 9 Somigliana E, Vignano P, Filippi F et al. Hum Reprod 2015; 30: 1280–1286
- 10 Haas D, Chvatal R, Habelsberger A et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 99–103
- 11 Schweppe KW. cme.medlearning.de 2013. Im Internet: <https://cme.medlearning.de/jenapharm/endometriose/pdf/CME.pdf>; Stand: 07.12.2015
- 12 Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF et al. Hum Reprod 2009; 24: 1018–1024
- 13 Djalali S, Janson D, Altgassen C et al. Journal of Endometriosis 2009; 1: 46–51
- 14 Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D et al. Hum Reprod 2012; 27: 2698–2711
- 15 Tammaa A, Fritzer N, Strunk G et al. Hum Reprod 2014; 29: 1199–1204
- 16 Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR et al. Arch Gynecol Obstet 2015; 291: 611–621
- 17 Bazot M, Gasner A, Ballester M et al. Hum Reprod 2011; 26: 346–353
- 18 Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; 7: CD001751
- 19 Engel JB, Tinneberg HR, Block NL et al. Journal of Endometriosis 2015; 7: 19–26
- 20 Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Hum Reprod 2010; 25: 633–641
- 21 Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 157: 212–216
- 22 Ota Y, Andou M, Yanai S et al. Journal of Endometriosis 2015; 7: 63–67
- 23 Merz M, Ebert AD et al. J Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2015; 7: S71
- 24 Petraglia F, Hornung D, Seitz C et al. Arch Gynecol Obstet 2012; 285: 167–173
- 25 Takagi H. Int J Gynecol Obstet 2012; 119: S3 (Abstract)
- 26 Klipping C, Duijkers I, Remmers A et al. J Clin Pharmacol 2012; 52: 1704–1713
- 27 Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151: 193–198

## Visanne® 2 mg Tabletten

### Zusammensetzung:

Wirkstoff: 1 weiße bis cremefarbene Tbl. enth. 2 mg Dienogest. Sonst. Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Povidon K 25, Magnesiumstearat, Talkum, Crospovidon

### Anwendungsgebiete:

Behandlung der Endometriose.

### Gegenanzeigen:

Best. venöse thromboembolische Erkrankungen, vorausgeg./best. arterielle und kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus m. Gefäßbeteiligung, best./vorausgeg. schw. Lebererkrankung, solange Leberfunktionswerte nicht normal, best./vorausgeg. Lebertumoren, bekannte/vermutete sexualhormonabh. maligne Tumoren, diag. nicht abgeklärte vag. Blutungen, Überempfindlichkeit gg. Wirkstoff od. sonst. Bestandteile.

### Warnhinweise:

Bei Anwendung von Visanne od. Gestagen-Monopräparaten: schwerw. uterine Blutungen, Veränd. d. Blutungsmusters, venöse/arterielle Thromboembolien, Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs geringfügig erhöht, Lebertumoren, Estradiolspiegel moderat erniedrigt, Verringerung d. Knochendichte mögl. (insbesondere bei Adolescentinnen und Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko), persist. Ovarialzysten. Besondere Überwachung/besondere Maßnahmen: Depression, Hypertonie, Diabetes, Chloasma, rez. cholestat. Ikterus/Pruritus, Extrauteringrav. i. d. Anamnese.

Enthält 62,8 mg Lactose pro Tbl. Pat. m. hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption, die auf einer lactosefreien Diät sind, sollten diese Menge beachten.

### Nebenwirkungen:

*Häufig:* Gewichtszunahme, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Nervosität, Libidoverlust, Stimmungswandel, Kopfschmerzen, Migräne, Übelkeit, abdominelle Schmerzen, Flatulenz, geblähtes Abdomen, Erbrechen, Akne, Alopezie, Rückenschmerzen, Brustbeschwerden, Ovarialzysten, Hitzewallungen, Uterine/vag. Blutungen inkl. Schmierblutungen, asthenischer Zustand, Reizbarkeit. *Geleg.:* Anämie, Gewichtsabnahme, Zunahme d. Appetits, Angst, Depression, Stimmungsschwankungen, Ungleichgewicht d. autonomen Nervensystems, Aufmerksamkeitsstörung, Augentrockenheit, Tinnitus, unspez. Kreislaufstörungen, Palpitationen, Hypotonie, Dyspnoe, Diarrhoe, Obstipation, Bauchbeschwerden, gastrointestinale Entzündung, Gingivitis, trockene Haut, Hyperhidrose, Pruritus, Hirsutismus, Onychoklasie, Schuppen, Dermatitis, abn. Haarwachstum, photosen. Pigmentierungsstörung, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen/Schweregefühl i. d. Extremitäten, Harnwegsinfektion, vag. Candidose, vulvovag. Trockenheit, genitaler Ausfluss, Beckenschmerzen, atroph. Vulvovaginitis, Gewebeveränd. i. d. Brust, fibrozyst. Brust-erkrankung, Brustverhärtung, Ödeme. Verringerung d. Knochendichte bei Adolescentinnen.

Verschreibungspflichtig.

Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Str. 15, D-07745 Jena

Stand: FI/7, 09/2015