

FRÜHZEITIGE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE ENDOMETRIOSE-BEDINGTER SCHMERZEN

Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner

Leiterin des Endometriosezentrums
Charité – Universitätsmedizin Berlin

VNR: 2760909013192270017 | Gültigkeit: 02.01.2024 – 02.01.2025

1 EINLEITUNG

Die Endometriose ist eine Erkrankung, bei der es zur Ansiedlung von endometriumartigen Läsionen außerhalb der Gebärmutterhöhle kommt. Endometrioseherde treten am häufigsten an bzw. in der Nähe der reproduktiven Organe auf, d. h. im kleinen Becken. Typische Lokalisationen mit abnehmender Häufigkeit sind Beckenperitoneum, Ovarien, *Ligamentum sacrouterinum* sowie *Septum rectovaginale/Fornix vaginae*. Endometrioseherde können zudem aber auch extragenitale Lokalisationen wie Darm und Harnblase und in seltenen Fällen Zwerchfellperitoneum, Appendix, Operationsnarben sowie andere Lokalisationen befallen. Es handelt sich bei der Endometriose um eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen, auch wenn verlässliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Endometriose in Deutschland derzeit nicht vorliegen. Dies ist unter anderem auch auf das facettenreiche Krankheitsbild zurückzuführen, welches von asymptomatischen bis hin zu komplexen Verläufen mit Infiltration der Nachbarorgane reicht [DGGG et al. 2020]. Eine Endometriose begleitet die betroffenen Frauen oftmals während der gesamten reproduktiven Lebensphase. In den meisten

Fällen treten die ersten Beschwerden jedoch bereits vor dem 20. Lebensjahr auf [Ballweg 2004]. Trotz ihrer großen Bedeutung vergehen vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Erstdiagnose der Endometriose im Mittel zehn Jahre [Hudelist et al. 2012]. Diese Verzögerung der Diagnose hat für die Patientinnen nicht nur erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität, sondern kann auch zu einer Chronifizierung der Schmerzen führen. Die genaue Ursache der Erkrankung ist bisher nicht bekannt, sodass eine kausale Therapie derzeit nicht zur Verfügung steht. Als Behandlungsstrategien stehen medikamentöse und operative sowie komplementäre Verfahren zur Auswahl, wobei die medikamentöse Therapie in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat.

Diese Fortbildung stellt Ihnen den aktuellen Stand des Krankheitsbildes der Endometriose einschließlich der derzeitigen medikamentösen Therapiekonzepte und Empfehlungen vor. Dabei sollte die Therapie der Endometriose immer individuell an die Situation der Patientin angepasst werden.

2 KLINISCHES BILD

2.1 SYMPTOME

Die Endometriose ist eine facettenreiche Erkrankung, deren komplexe Erscheinungsformen eine Diagnose häufig erschweren. In den meisten Fällen suchen betroffene Patientinnen ärztliche Praxen aufgrund von akuten bzw. chronischen Schmerzen und/oder Infertilität auf. Infertilität kann dabei auch bei Patientinnen, die keine weiteren Endometriose-bedingten Symptome aufweisen, auftreten. Die Endometriose ist dann häufig ein Zufallsbefund im Rahmen der

Abklärung eines unerfüllten Kinderwunschs. In vielen Fällen sind die Beschwerden zyklusabhängig, doch können die Symptome auch zyklusunabhängig auftreten, insbesondere bei fortschreitender Erkrankung [Becker et al. 2022, DGGG et al. 2020, Saunders und Horne 2021]. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die häufigsten Symptome im Zusammenhang mit der Endometriose [Saunders und Horne 2021].

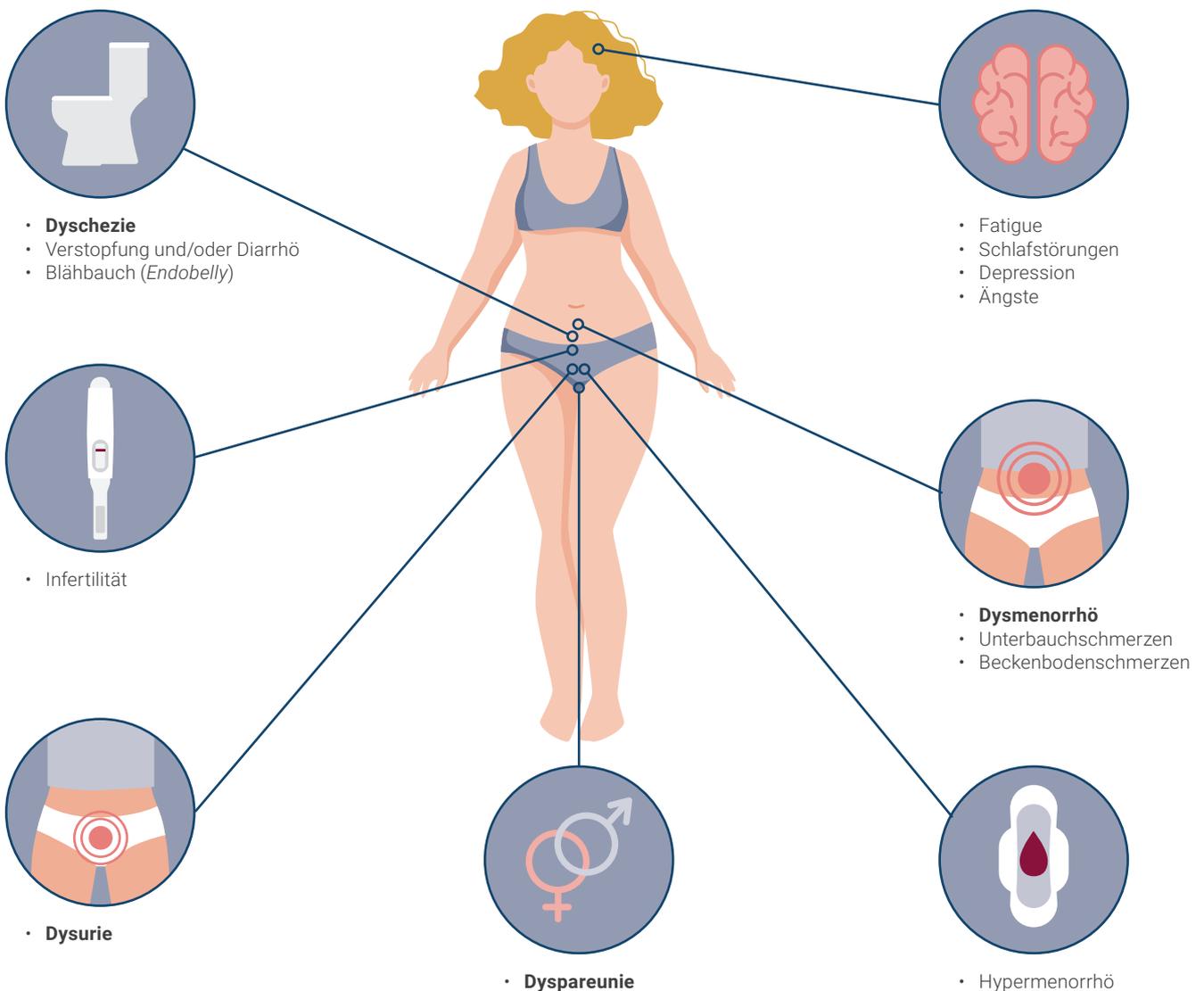


Abbildung 1: Häufigste Endometriose-bedingte Symptome; modifiziert nach [Saunders und Horne 2021].

Insbesondere Unterbauchschmerzen/Dysmenorrhö, Dysurie, Dyschezie sowie Dyspareunie deuten auf eine Endometriose hin. Die Beschwerden liegen dabei meist kombiniert vor, isolierte Symptome sind eher selten. Typisch ist zu Beginn der Erkrankung die Kombination aus zyklischen Unterbauchschmerzen/Dysmenorrhö und Dyspareunie. Oftmals werden die typischen Symptome von einer ganzen Reihe eher unspezifischer Beschwerden begleitet, wie z. B. Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Flankenschmerzen und Darm-assoziierten Symptomen wie dem zyklischen Blähbauch (*Endobelly*) [Becker et al. 2022, DGGG et al. 2020, Mechsner 2023]. Bei starken Schmerzen kommen auch vegetative Begleitreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Kollapsneigung und vor allem zyklische menstruationsassoziierte Diarrhö häufig vor. Mit der Zeit wird das Symptombild diffus, welches dann pathophysiologisch komplex und schwer zu verstehen ist. Dies kann dazu führen, dass nicht nur Gynäkolog*innen, sondern auch Ärzt*innen anderer Fachrichtungen konsultiert werden und nicht selten werden Patientinnen mit diesem Erscheinungsbild mit Verdacht auf Somatisierungsstörung verkannt [Mechsner 2021].

2.2 AUSWIRKUNGEN AUF DIE LEBENSQUALITÄT

Sexualität

Es ist daher nicht überraschend, dass die vielfältigen Endometriose-bedingten Symptome starke Auswirkungen auf verschiedene Aspekte im Leben von betroffenen Frauen haben können, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen. So ist Sexualität ein wichtiger Aspekt der Lebensqualität [Flynn et al. 2016] und Endometriose-bedingte Symptome wie Dyspareunie und chronische Unterbauchschmerzen können sich auf verschiedene Bereiche der sexuellen Funktion negativ auswirken [Pluchino et al. 2016]. Je stärker die Dyspareunie ausgeprägt ist, desto geringer ist die sexuelle Zufriedenheit [Shum et al. 2018]. Aber auch das Vorhandensein physischer und psychischer Komorbiditäten, insbesondere von Depression, kann die Sexualität der Betroffenen beeinflussen [Pluchino et al. 2016], was nicht nur die betroffene Frau, sondern auch deren Partner*innen betreffen kann. So zeigt eine Umfrage unter männlichen Partnern von Endometriose-Patientinnen, dass diese häufiger mit dem

Sexualleben unzufrieden sind als Partner von Frauen ohne Endometriose. Die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und anderer partnerschaftlicher sexueller Aktivitäten (Oralverkehr, Petting) war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in Partnerschaften, in denen die Frauen unter Endometriose litten [Hämmerli et al. 2018]. Sowohl Probleme im Sexualleben als auch andere Endometriose-bedingte Auswirkungen können die Partnerschaft negativ beeinflussen. So ergab eine internationale multizentrische Studie, dass 50 % von 931 Frauen mit Endometriose sich durch die Erkrankung in ihren Beziehungen beeinträchtigt fühlten, in 10 % der Fälle gaben die Frauen sogar die Endometriose als Grund für eine Scheidung an [De Graaff et al. 2013]. Männliche Partner von Frauen mit Endometriose berichteten, dass die Erkrankung viele Lebensbereiche beeinträchtigt, darunter Sex und Intimität aber auch Kinderplanung und -erziehung, Arbeitsleben und Haushaltseinkommen. Die Endometriose wirkte sich auch auf die Emotionen der Männer aus, die unter anderem mit Hilflosigkeit, Frustration, Sorgen und Wut reagierten [Culley et al. 2017].

Soziales und berufliches Leben

Neben Partnerschaften können auch andere Aspekte des sozialen Lebens unter den Auswirkungen der Endometriose leiden. Laut Studienberichten fühlen sich 19 bis 48 % der betroffenen Frauen in ihrem Sozialleben beeinträchtigt [Culley et al. 2013]. Schmerzen, Blutungen, Müdigkeit, Depression, sowie Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen, geringes Selbstwertgefühl oder mangelndes Selbstvertrauen können dazu führen, dass Frauen mit Endometriose sich in ihrer sozialen Aktivität einschränken.

Darüber hinaus können die Bildungschancen und das Berufsleben der Frauen durch die Erkrankung beeinträchtigt sein [Missmer et al. 2021]. Endometriose-Patientinnen leiden bereits in jungen Jahren unter ihrer Erkrankung und die Auswirkungen von Fatigue, Produktivitätsverlust und verlorener Zeit, die sie nicht in der Schule, in der Ausbildung oder am Arbeitsplatz verbringen können, stellen eine wesentliche Hürde für die Frauen dar, wenn es darum geht, Bildungschancen und Karrieremöglichkeiten wahrzunehmen und das finanzielle Einkommen zu sichern [Missmer et al. 2021]. So zeigt eine aktuelle Studie aus Australien, dass Frauen mit Endometriose signifikant häufiger in

Teilzeit arbeiten oder arbeitslos sind [Rowlands et al. 2022]. Viele Betroffene arbeiten trotz Schmerzen, sind hier jedoch häufig in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Je schwerwiegender die Endometriose-Symptome sind, desto geringer ist auch die Produktivität [Soliman et al. 2017], was auch finanzielle Beeinträchtigungen mit sich führen kann.

Psychische Gesundheit

Wie beschrieben können die körperlichen Symptome den Alltag von Frauen mit Endometriose beherrschen und es ist daher nicht verwunderlich, dass dies auch erhebliche psychologische Folgen mit sich ziehen kann. So leiden Frauen mit Endometriose häufiger unter Depressionen oder Angstzuständen als die Allgemeinbevölkerung. Cavaggioni et al. berichteten in ihrer Studie, dass die Prävalenz von depressiven Störungen bzw. Angststörungen bei Frauen mit Endometriose gegenüber Kontrollpersonen signifikant erhöht war (18,9 vs. 9,3 % bzw. 29,7 vs. 7,0 %) [Cavaggioni et al. 2014]. Dieser Zusammenhang wurde auch in einer longitudinalen Studie beobachtet, in die 10.439 Frauen mit Endometriose und 10.439 Frauen ohne Endometriose eingeschlossen wurden. Keine der Frauen hatte vor Studieneinschluss eine psychiatrische Störung. Die Studie konnte zeigen, dass Frauen mit Endometriose gegenüber Frauen ohne Endometriose ein erhöhtes Risiko hatten, im Beobachtungszeitraum eine schwere Depression, depressive Störungen oder Angststörungen zu entwickeln [Chen et al. 2016]. Vermutlich spielen die Schmerzen hier eine wesentliche Rolle. So wurde in der Studie von Cavaggioni et al. gezeigt, dass 70,0 % der Frauen mit Endometriose-bedingten Unterbauchschmerzen Stimmungs- und Angststörungen aufwiesen, während dies nur bei 37,5 % der Frauen mit

Endometriose ohne Unterbauchschmerzen der Fall war [Cavaggioni et al. 2014]. Und auch in der Studie von Netzl et al. zeigte sich, dass Frauen mit chronischen Endometriose-bedingten Unterbauchschmerzen im Vergleich zu Frauen ohne diese Schmerzen ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen und sexuelle Dysfunktionen aufwiesen [Netzl et al. 2022]. Das Vorhandensein von chronischen Schmerzen scheint also ein wesentlicher Faktor bei der Entwicklung von psychischen Komorbiditäten zu sein. Dies konnte auch in einer aktuellen Meta-Analyse aufgezeigt werden. So leiden Endometriose-Patientinnen zwar im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant häufiger unter einer Depression oder Angstzuständen, es konnten jedoch keine Unterschiede zwischen Endometriose-Patientinnen und Frauen mit anderen chronischen Unterbauchschmerzen festgestellt werden. Neben den Schmerzen gibt es aber auch weitere Faktoren, die das Risiko für die Entwicklung von psychiatrischen Störungen beeinflussen. Hierzu gehören u. a. Schlafqualität, Müdigkeit, sexuelle Funktion und Selbstwertgefühl [van Barneveld et al. 2022]. Häufig verstärken sich die unterschiedlichen Faktoren gegenseitig und es entsteht ein Teufelskreis. So können Angst und Depression die Schmerzwahrnehmung verstärken, und Schmerzen wiederum die psychische Verfassung beeinträchtigen. Eine Depression wirkt sich zudem negativ auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität aus, wie z. B. auf Beziehungen, Sexualität, Arbeit und auch auf die Schlafqualität. Eine verminderte Schlafqualität kann sich wiederum negativ auf die Lebensqualität von Frauen mit Endometriose auswirken und die depressiven Symptome [Arion et al. 2020] sowie vermutlich auch Schmerzen und Schmerzwahrnehmung verstärken [Kourbanova et al. 2022].

3 CHRONIFIZIERUNG DER SCHMERZEN

Zu Beginn der Erkrankung sind nozizeptive Schmerzen (Dysmenorrhö und zyklische Unterbauchschmerzen) das Hauptsymptom. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es zyklisch bedingt zu einer Freisetzung von Schmerz- und Entzündungsmediatoren kommt, die viszerale und peritoneale Nervenfasern aktivieren und

so zu einer Schmerzsensitivierung führen. Hierbei handelt es sich um Schmerzen, die durch Inflammation und Zellschädigung ausgelöst werden und mit Abklingen der Reaktion wieder verschwinden. Dadurch sind diese Schmerzen gut mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) beherrschbar oder können durch

eine therapieinduzierte Amenorrhö gestoppt werden, da hier eine zyklusbedingte Freisetzung der Mediatoren unterbunden wird. Unbehandelte wiederkehrende starke Schmerzen können hingegen zu Veränderungen der spinalen Modulation mit Hochregulation der Empfindlichkeit und Herunterregulation der Inhibition gegenüber den eingehenden Mediatoren und damit zunehmend zu nozioplastischen Schmerzen (Dysurie, Dyschezie) führen. Infolgedessen kann es zu einer spinalen Hyperalgesie kommen, die mit einer erniedrigten Schmerzschwelle einhergeht, sodass selbst geringe Reize, wie Berührungen, bereits Schmerzen auslösen. Fehl- und Schonhaltung aufgrund der Schmerzen führen zu Muskelverkrampfungen und damit zu einer Beckenbodendysfunktion, die wiederum

oft chronische Unterbauchschmerzen und Dyspareunie mit sich bringen kann. Halten diese Verspannungen an, entwickelt und verstärkt sich die Dyspareunie. Die Angst vor den Schmerzen beim Geschlechtsverkehr kann die Fähigkeit zur Entspannung dann stark beeinflussen. Es manifestiert sich eine Störung, die in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr nur zyklisch Beschwerden hervorruft, sondern sich dauerhaft manifestiert. Vor allem hinsichtlich der Vorbeugung einer Chronifizierung der Schmerzen ist daher eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung von großer Bedeutung [Mechsner 2021, Mechsner 2022]. In der Realität liegt häufig jedoch eine größere Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und einer Diagnose [Hudelist et al. 2012].

4 POTENZIELLE GRÜNDE FÜR EINE VERZÖGERTE DIAGNOSE

Verzögerungen bei der Diagnose können nicht nur eine verzögerte Therapie und Progression der Erkrankung zur Folge haben, sondern können sich auch negativ auf die Beziehung zwischen Patientin und Ärzt*in auswirken und unter Umständen dazu führen, dass betroffene Frauen das Vertrauen in die Medizin verlieren. Verschiedene Gründe können dazu führen, dass sich eine Diagnose verzögert, wobei es sich häufig um eine Kombination aus unterschiedlichen Faktoren handelt. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Stigmatisierung von Menstruationsbeschwerden und die gesellschaftliche Normalisierung der Schmerzen von Frauen. Eine Studie aus Deutschland und Österreich ergab, dass Frauen im Durchschnitt 2,3 Jahre nach dem erstmaligen Auftreten der Symptome warteten, bevor sie sich Hilfe suchten. Es vergingen im Durchschnitt sogar 2,7 Jahre bis zum Aufsuchen einer gynäkologischen Praxis [Hudelist et al. 2012]. Ein möglicher Grund ist, dass sie Scham empfinden, über ihre Erkrankung zu sprechen, was die Suche nach Unterstützung und Behandlung erschweren kann. So sind laut einer im Jahr 2021 in Deutschland durchgeführten Umfrage für die Mehrheit der befragten Mädchen und Frauen periodenbedingte Blutflecken auf der Kleidung, der Bettwäsche oder in der Toilette mit Scham behaftet [Plan International Deutschland e. V. 2022]. Viele Mädchen und

Frauen bekommen aber auch von ihrem Umfeld suggeriert, dass Menstruationsschmerzen normal seien und halten starke Menstruationsbeschwerden daher für normal und versuchen diese „durchzustehen“. Auch in der Gesellschaft werden Menstruationsbeschwerden häufig tabuisiert bzw. normalisiert und Endometriose oft als weniger schwerwiegend wahrgenommen als andere chronische Erkrankungen. Die Trivialisierung der Symptome kann dazu führen, dass die betroffenen Frauen ihre schmerzhaften Symptomatik verbergen und zu spät Hilfe suchen. Ein geringes Verständnis für die Erkrankung kann zudem zur Folge haben, dass Frauen mit Endometriose sich aus Sorge vor Stigmatisierung nicht in der Lage fühlen, mit anderen Personen im familiären, freundschaftlichen, partnerschaftlichen und beruflichen Umfeld über das Thema zu sprechen [Seear 2009]. Leider stoßen Frauen auch im ärztlichen Umfeld oft auf Hindernisse, da Ärzt*innen und medizinische Fachkräfte häufig über eine unzureichende Kenntnis der Erkrankung verfügen und die Symptome oft als „normal“ trivialisieren. In einer deutschen Umfrage aus 2021 gab jede dritte Befragte, die aufgrund von Schmerzen medizinische Unterstützung suchte, an, dass Ihnen nur Schmerzmittel verschrieben wurden, die jeweiligen Beschwerden jedoch nicht besprochen wurden [Plan International Deutschland e. V. 2022].

In einer Umfrage mit über 4.000 Frauen mit diagnostizierter Endometriose gaben fast zwei Drittel (63,0 %) der Befragten an, dass sie von mindestens einem*einer Ärzt*in bei der Suche nach einer Diagnose darauf hingewiesen wurden, dass mit ihnen alles in Ordnung sei. Dabei trafen Gynäkolog*innen diese Aussage häufiger (68,9 %) als Allgemeinmediziner*innen bzw. andere Fachärzt*innen (52,9 % bzw. 13,4 %) [Greene et al. 2009]. Daher sind vor allem Frauen, die eine primäre Dysmenorrhö haben, von einer längeren Diagnoseverzögerung betroffen (zwölf Jahre) als Frauen mit einer sekundären Dysmenorrhö (sieben Jahre) [Arruda et al. 2003]. Eine weitere wesentliche Hürde auf dem Weg zur Diagnosestellung sind Fehldiagnosen. In der Studie von Hudelist et al. berichteten 74,3 % der befragten Frauen, dass sie mindestens eine Fehldiagnose erhalten hatten, bevor die richtige Diagnose gestellt wurde [Hudelist et al. 2012]. Eine weitere Studie bestätigt diese Zahlen [Bontempo und Mikesell 2020]. Die Symptome der Endometriose ähneln oft denen anderer Erkrankungen, weshalb die Diagnostik erschwert sein kann. So sind beispielsweise chronische Unterbauchschmerzen – eines der am häufigsten berichteten Symptome der Endometriose – nicht spezifisch für die Endometriose, sondern sie können auch beim chronischen Beckenschmerzsyndrom, bei Uterusmyomen oder anderen Erkrankungen auftreten. Der Ausschluss dieser anderen

Erkrankungen kann daher zu Verzögerungen bei der Diagnose und Behandlung der Endometriose beitragen [As-Sanie et al. 2019]. Es kann auch vorkommen, dass Ärzt*innen die körperlichen Schmerzen und Beschwerden nicht ernst nehmen und diese als „emotional“ oder „psychisch“ betrachten [Bontempo und Mikesell 2020]. Insbesondere Mädchen und Frauen, deren Symptome bereits im Jugendalter auftraten, berichteten häufig davon, dass sie nicht ernst genommen wurden [Greene et al. 2009].

Eine Diagnoseverzögerung kann mit schwerwiegenden Folgen einhergehen. So haben Frauen mit Dysmenorrhö eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit, selbst in Phasen, in denen die Frauen keine Menstruationsschmerzen verspüren. Diese gesteigerte Schmerzempfindlichkeit kann das Risiko für andere chronische Schmerzerkrankungen im späteren Leben erhöhen [Iacovides et al. 2015, Li et al. 2020, Seidman et al. 2020]. So ist das Vorkommen von Dysmenorrhö ein Risikofaktor für spätere Fibromyalgie [Iacovides et al. 2015]. Je später die Diagnose einer Endometriose erfolgt, desto weiter fortgeschritten sind die Stadien [Matsuzaki et al. 2006] und desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für Fertilitätsprobleme [Albertsen et al. 2013]. Es ist daher von hoher Relevanz, dass Endometriose in einem frühen Stadium erkannt wird, idealerweise bereits während der Adoleszenz.

5 DIAGNOSE

Es gibt keine pathognomonischen Symptome oder Biomarker, die eine definitive Diagnose ermöglichen, da viele der Symptome multifaktorielle Ursachen haben können. Die Endometriose wird daher in der Regel durch ihre Histologie definiert und beschreibt das Vorkommen von endometriumartigen Zellverbänden (endometrioide Drüsenzellen und/oder Stromazellen) außerhalb des *Cavum uteri*. Basierend auf Lokalisation und Ausdehnung werden klinisch/intraoperativ Endometrioseformen als peritoneale Endometriose, ovarielle Endometriose (Endometriom), tief infiltrierende Endometriose (TIE) oder Adenomyose beschrieben [DGGG et al. 2020].

Eine endgültige Diagnose der Endometriose ist gemäß den Deutschen Leitlinien aus 2020 nur mittels einer Laparoskopie mit histologischer Untersuchung möglich. Danach gilt die Laparoskopie als das diagnostische Goldstandardverfahren [DGGG et al. 2020]. Inzwischen findet jedoch international ein Paradigmenwechsel statt: weg von einer chirurgischen und hin zu einer klinischen Diagnose mit dem Fokus auf der klinischen Symptomatik anstelle des histologischen Nachweises von Läsionen. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da nur eine schlechte Korrelation zwischen den berichteten Symptomen und dem Ausmaß der per Laparoskopie definierten Endometriose existiert

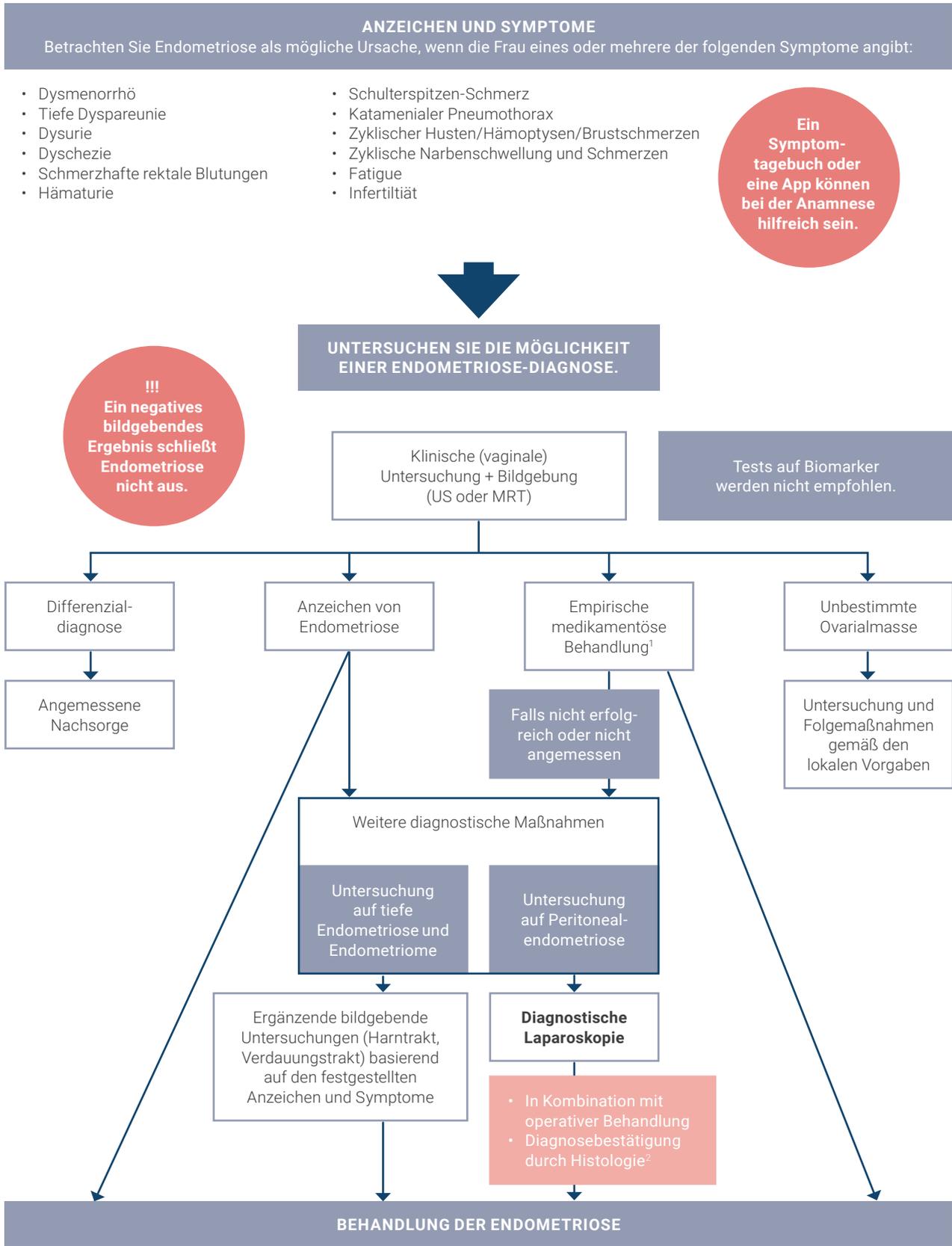
[Vercellini et al. 2007]. Zudem sollte immer bedacht werden, dass eine Laparoskopie trotz ihrer weit verbreiteten Anwendung immer auch mit einem operativen Risiko assoziiert ist. Dank der Fortschritte bei der Qualität und der Verfügbarkeit bildgebender Verfahren ist es heutzutage jedoch möglich, die meisten Formen der Endometriose mittels gezielter klinischer Untersuchungen und bildgebender Verfahren auch ohne Laparoskopie zu diagnostizieren und somit die Zeit bis zu einer Diagnose und einer adäquaten Therapie zu verkürzen. Dieser Paradigmenwechsel wird in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für menschliche Reproduktion und Embryologie (ESHRE) aus dem Jahr 2022 hervorgehoben. Hier wird die Diagnose anhand klinischer Symptome und bildgebender Diagnostik, mit anschließender empirischer medikamentöser Behandlung empfohlen. Die Laparoskopie gilt hier nicht mehr als diagnostischer Goldstandard, und wird nur noch für Patientinnen mit negativer Bildgebung und/oder bei den Patientinnen empfohlen, bei denen eine empirische Behandlung erfolglos war [Becker et al. 2022].

5.1 DIAGNOSTISCHES VORGEHEN

Abbildung 2 (Seite 8) stellt den Diagnose-Algorithmus der aktuellen Endometriose-Leitlinie der ESHRE vor.

Im ersten Schritt sollte eine ausführliche Anamnese mit Erhebung der klinischen Symptome erfolgen. Beschwerden, wie z. B. Dysmenorrhö, Dyspareunie, Dysurie, Dyschezie etc. deuten dabei auf eine Endometriose hin, was diagnostisch durch eine gynäkologische Untersuchung sowie bildgebende Verfahren zu ergänzen ist [Becker et al. 2022]. Die gynäkologische Untersuchung sollte mit geteilten Spekula zur Inspektion des hinteren Scheidengewölbes erfolgen und eine bimanuelle Palpation enthalten. Die deutschen Leitlinien empfehlen darüber hinaus eine symptomorientierte Diagnostik. So werden hier neben bildgebenden Verfahren je nach Symptomatik weitere Untersuchungen empfohlen, wie z. B. eine Zystoskopie bei chronischer Mikrohämaturie oder bei Vorliegen von Dyschezie gegebenenfalls eine Kolo- bzw. Rektoskopie zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen [DGGG et al. 2020]. Laboruntersuchungen

haben hingegen keinen Stellenwert bei der Diagnose der Endometriose, da derzeit keine zuverlässigen diagnostischen Biomarker zur Verfügung stehen. Für die bildgebende Diagnostik sind die transvaginale Sonografie oder die Magnetresonanztomografie (MRT) die wesentlichen Methoden, die bei der Diagnose der Endometriose zum Einsatz kommen. Wichtig zu wissen: Eine negative Bildgebung schließt das Vorhandensein einer Endometriose nicht aus! Besteht der Verdacht auf Endometriose (auch wenn die Ergebnisse der Bildgebung negativ sind) und versucht die Patientin nicht akut schwanger zu werden, kann symptomatischen Patientinnen zunächst eine empirische Behandlung, meist in Form einer hormonellen Therapie, angeboten werden. Bessern sich die Symptome so, ist anzunehmen, dass die Endometriose die Hauptursache der Beschwerden ist, obwohl auch andere klinische Ursachen (mit-) existieren können. Wird keine empirische Behandlung durchgeführt oder ist diese nicht erfolgreich, so können zusätzliche diagnostische Schritte eingeleitet werden, wie z. B. weitere bildgebende Verfahren oder die Laparoskopie. Hierbei richtet sich die Vorgehensweise nach der im Verdacht stehenden Form der Endometriose. Während eine sichere Diagnostik der Peritonealendometriose derzeit nur mit einer Laparoskopie möglich ist, können bei der TIE basierend auf den Symptomen weitere bildgebende Verfahren erforderlich sein, wie z. B. Endosonografie des Darmes, Nierenultraschall sowie MRT der Beckenorgane und Harnwege [Becker et al. 2022]. So empfehlen die deutschen Leitlinien bei Verdacht auf TIE oder ovarielle Endometriose eine beidseitige Nierenultraschall [DGGG et al. 2020]. Anschließend sollte eine adäquate Therapie der diagnostizierten Endometriose eingeleitet werden bzw. bei einer laparoskopischen Diagnose gleichzeitig die operative Entfernung der Peritonealendometriose angestrebt werden. Sowohl die Bildgebung in Kombination mit einer empirischen Behandlung als auch die diagnostische Laparoskopie können bei Frauen mit Verdacht auf Endometriose in Betracht gezogen werden. Generell gilt, dass das Vorgehen sich immer an der individuellen Situation und auch an den Wünschen der Patientin orientiert und die jeweiligen Vor- und Nachteile immer mit der Patientin besprochen werden sollten [Becker et al. 2022].



¹Empirische Behandlung = kombinierte hormonale Kontrazeptiva oder Gestagene
²Ein negativer histologischer Befund schließt Endometriose nicht aus.

Abbildung 2: Diagnose-Algorithmus der aktuellen ESHRE-Leitlinie; modifiziert nach [Becker et al. 2022].

ESHRE: Europäische Gesellschaft für menschliche Reproduktion und Embryologie, MRT: Magnetresonanztomografie, US: Ultraschall

6 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE ENDOMETRIOSE-BEDINGTER SCHMERZEN

Die Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die eine Langzeittherapie bzw. ein Langzeitkonzept erforderlich macht. Im Rahmen der ESHRE-Leitlinie wird empfohlen, betroffenen Frauen verschiedene Optionen zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen

anzubieten (Abbildung 3). Bei Frauen mit Endometriose-bedingter Infertilität muss ggf. ein anderes Therapievorgehen angestrebt werden, was jedoch nicht Gegenstand dieser Fortbildung ist.

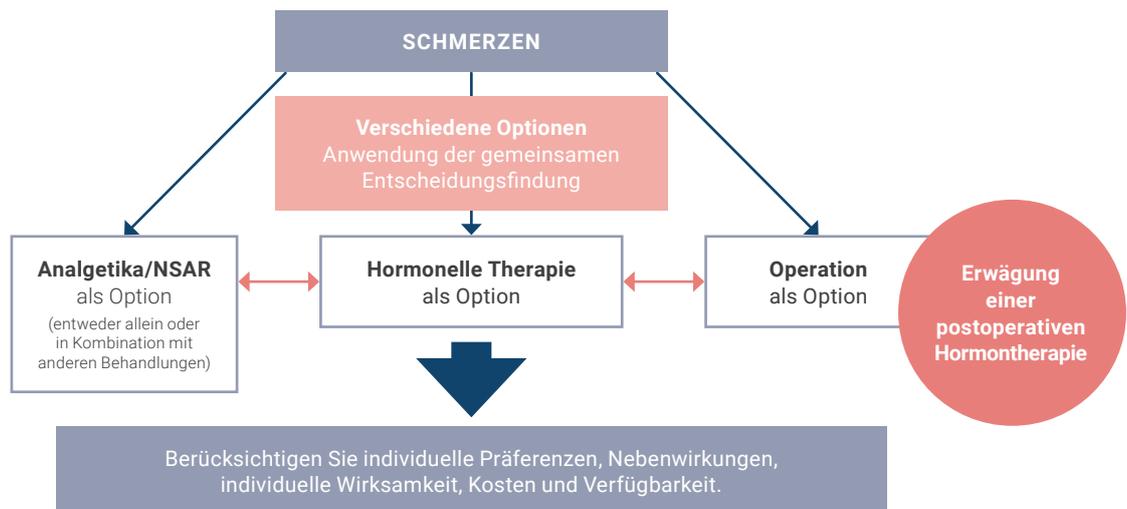


Abbildung 3: Behandlungsoptionen bei Endometriose-bedingten Schmerzen; modifiziert nach [Becker et al. 2022].

NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika

Bei der Auswahl der Therapie muss die individuelle Situation der Patientin betrachtet werden, wie Symptomatik, aktuelle und zukünftige Familienplanung sowie mögliche Organdestruktionen. Dabei ist auch immer der Wunsch der Patientin in die Therapieauswahl einzubeziehen [Becker et al. 2022]. Der Stellenwert einer medikamentösen Schmerztherapie hat in den letzten Jahren stetig zugenommen und in den meisten Fällen kann diese zunächst primär erfolgen, wenn keine Operationsindikationen bestehen. Auch nach einer Operation kann eine medikamentöse Therapie indiziert sein. Bis zu 50 % der Frauen berichteten fünf Jahre nach einer Operation von einem Wiederauftreten der Symptome [Guo 2009].

6.1 ANALGETIKA/NSAR

Grundsätzlich können Analgetika/NSAR allein oder in Verbindung mit operativen und/oder hormonellen Therapieoptionen eingesetzt werden. Dabei ist die Behand-

lung von Endometriose-Patientinnen mit Analgetika/NSAR jedoch ein rein symptomatischer Lösungsansatz; es gibt keinen Hinweis, dass diese das Fortschreiten der Krankheit beeinflussen [Becker et al. 2022]. Leider gibt es kaum Studien, die Analgetika/NSAR zur Behandlung von Endometriose-bedingten Schmerzen untersucht haben, sodass die Evidenz zur Effektivität dieser medikamentösen Option gering ist [Brown et al. 2017]. Insbesondere die nozizeptiven Schmerzen zu Beginn der Erkrankung können vermutlich anfangs gut mit NSAR beherrscht werden und können möglicherweise Komplikationen bei chronischen Schmerzen verhindern. Ein Abwarten, bis der Schmerz nicht mehr auszuhalten ist, ist hingegen nicht angebracht und führt dazu, dass die betroffenen Frauen hohe Dosierungen einnehmen (müssen), bevor eine Schmerzreduktion erreicht werden kann [Mechsner 2021]. Es besteht zudem die Gefahr, dass Analgetika langfristig negative Folgen mit sich bringen und insbesondere NSAR sind mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden [Becker et al. 2022]. Die Therapie stellt daher keine Langzeittherapie dar.

6.2 HORMONELLE THERAPIE

Die hormonelle Therapie stellt die wesentliche Form der medikamentösen Behandlung von Endometriose-Patientinnen dar. Das wesentliche Prinzip einer Hormontherapie ist die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö. Eine hormonelle Therapie kann sowohl in der Primärtherapie als auch in der adjuvanten Therapie nach einer Operation eingesetzt werden, um so das rezidivfreie Intervall zu verlängern. In Deutschland sind zur Behandlung der Endometriose derzeit nur das Gestagen Dienogest, Gonadotropin-*Releasing*-Hormon-(GnRH-)Agonisten und seit Ende Oktober 2023 die Relugolix-Kombinationstherapie zugelassen. Alle anderen Präparate, wie z. B. kombinierte orale Kontrazeptiva und weitere Gestagene, werden in einem *Off-Label Use* eingesetzt und im Rahmen dieser Fortbildung nicht näher beschrieben. In der deutschen Leitlinie werden die kombinierten Präparate nur als Zweitlinientherapie empfohlen. Dabei wird für orale kombinierte Kontrazeptiva eine kontinuierliche Anwendung empfohlen [DGGG et al. 2020].

6.2.1 DIENOGEST

Gestagene wie Dienogest reduzieren endometriose-assoziierte Schmerzen durch die zentrale *Down*-Regulation der Ovulation und damit eine niedrige Östrogenkonzentration. Zudem kommt es zur Induktion einer Dezidualisierung und einer Atrophie von Endometrioseläsionen sowie einer Unterdrückung des über Matrixmetalloproteinasen vermittelten Wachstums von Endometrioseherden und der Hemmung der Angiogenese. In Deutschland ist von den Gestagenpräparaten nur Dienogest (2 mg) zur Behandlung der Endometriose zugelassen und sollte hier in der Erstlinientherapie eingesetzt werden [DGGG et al. 2020]. Das Medikament kann bei Endometriose ohne histologische Sicherung eingesetzt werden. Wichtig zu wissen: Das Medikament ist nicht zur Kontrazeption zugelassen [Fachinfo-Service 2023], die Ovulationshemmdosis von Dienogest liegt jedoch bei 1 mg. Seine Wirksamkeit konnte der Wirkstoff in verschiedenen klinischen Studien, auch bei Adoleszenten, beweisen [Ebert et al. 2017, Strowitzki et al. 2015, Strowitzki et al. 2010]. Internationale Studien zeigen, dass die Verabreichung von Dienogest über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren das Wiederauftreten

der Krankheit und/oder der Symptome nach einer Operation wirksam verhindern und Endometriose-assoziierte Schmerzen reduzieren kann [Lee et al. 2018, Park et al. 2016, Römer 2018, Sugimoto et al. 2015]. Darüber hinaus war eine langfristige Behandlung mit Dienogest (bis zu 24 Monate) in einer Studie mit 54 Frauen mit signifikanten Verbesserungen der körperlichen Symptome wie auch des Sexuallebens und insgesamt der Lebensqualität assoziiert [Caruso et al. 2019]. In einer gepoolten Analyse von vier klinischen Studien wurde Dienogest über einen Zeitraum von bis zu 65 Wochen gut vertragen [Strowitzki et al. 2015]. Initial kann es insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung zu Blutungsstörungen kommen, deren Intensität und Häufigkeit im Laufe der Zeit jedoch meist abnimmt [Strowitzki et al. 2015]. Es ist daher empfehlenswert, Patientinnen zu diesem Thema aufzuklären, um sie auf potenzielle initiale Blutungen vorzubereiten und sie zu beruhigen. Bleibt die Blutung unter Dienogest bestehen, kann eine Verdopplung der Dosis (1-0-1) für sieben Tage versucht werden [Mechsner 2021]. Blutungen, die während einer Langzeitbehandlung mit Dienogest auftreten, sind in der Regel Schmierblutungen. Eine kurze Behandlungspause (ca. eine Woche) kann die Blutung in den meisten Fällen stoppen. Alternativ kann eine kurzfristige Anwendung von 1 mg oralem oder transdermalem Estradiol über einen Zeitraum von fünf bis sieben Tagen angedacht werden (erfolgt *Off-Label*). Anhaltende abnorme Blutungen sind hingegen Anlass für weitere abklärende Untersuchungen [Murji et al. 2020]. Die häufigsten unter der Behandlung mit Dienogest berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Brustschmerzen, depressive Stimmung und Akne. Libidoverlust gehört ebenso zu den häufigen Nebenwirkungen [Fachinfo-Service 2023].

6.2.2 GNRH-AGONISTEN

GnRH-Agonisten greifen in den Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Regelkreis ein, indem sie mit hoher Affinität an den hypophysären GnRH-Rezeptor binden und diesen aktivieren. Initial kommt es zu einer Verstärkung der Gonadotropin-Sekretion (sog. *Flare-Up*-Effekt), während nach einer Therapie über mehrere Wochen eine Herabregulation und Desensibilisierung der GnRH-Rezeptoren eintritt. Dies hat eine fehlende Gonadotropin-Ausschüttung zur Folge, was wiederum

die Östrogenproduktion reduziert und zu einem ausgeprägten Hypoörogenismus führt. GnRH-Agonisten können durch diesen Wirkmechanismus Endometriose-bedingte Schmerzsymptome, die Blutungsstärke und das uterine Volumen reduzieren und sind insbesondere in der Situation der chronischen Schmerzen Dienogest überlegen. GnRH-Agonisten können eingesetzt werden, wenn eine symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose vorliegt, und wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf [Fachinfo-Service 2023]. Allerdings sind GnRH-Agonisten mit einem ungünstigen Sicherheitsprofil assoziiert. Aufgrund des Hypoörogenismus kommt es gehäuft zu klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Scheidentrockenheit und reduzierter Libido. Darüber hinaus kann die Anwendung, wenn diese länger als sechs Monate durchgeführt wird, zu einer Verringerung der Knochendichte führen. Daher und zur Abpufferung der hypoörogenindizierten Nebenwirkungen kann frühzeitig eine *Add-Back*-Therapie eingeleitet werden. Aufgrund dieses Nebenwirkungsprofil ist die Anwendung von GnRH-Agonisten auf die Zweitlinientherapie zu beschränken und zeitlich zu limitieren. Nach einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten sollte die Therapie wieder abgesetzt werden. Mit einer geeigneten *Add-Back*-Therapie (beispielsweise Östrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon) kann der Behandlungszeitraum aber ausgedehnt werden [Becker et al. 2022, DGGG et al. 2020].

6.2.3 GNRH-ANTAGONISTEN

Die neueste Therapieoption zur Behandlung Endometriose-bedingter Schmerzen stellen GnRH-Antagonisten dar, die in Studien bereits vielversprechende Ergebnisse zeigen konnten [Giudice et al. 2022, Taylor et al. 2017]. In Deutschland ist derzeit nur die Relugolix-Kombinationstherapie zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose zugelassen (eine histologische Sicherung oder Laparoskopie wird nicht benötigt). Neben dieser Indikation ist die Relugolix-Kombinationstherapie auch zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen zugelassen. Relugolix ist ein selektiver Antagonist des GnRH-Re-

zeptors der Hypophyse und bewirkt eine Inhibition der Gonadotropin-Sekretion ohne den bei GnRH-Agonisten beobachteten *Flare-Up*-Effekt. Infolgedessen wird der Spiegel der zirkulierenden Sexualhormone reduziert. Darüber hinaus ist die Affinität des Antagonisten an den Rezeptor höher als bei GnRH-Agonisten. Relugolix wird mit einer hormonellen *Add-Back*-Therapie in Form von 1 mg Östradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) kombiniert, um negative Nebenwirkungen eines hypoörogenen Zustands, wie z. B. eine Reduktion der Knochendichte oder klimakterische Symptome, zu vermindern.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie wurde in zwei internationalen, doppelblinden, jeweils 24-wöchigen Phase-III-Studien mit 638 (SPIRIT I) bzw. 623 (SPIRIT II) prämenopausalen Frauen (18 – 50 Jahre) mit diagnostizierter Endometriose und moderater bis starker Dysmenorrhö und nicht menstruellen Unterbauchschmerzen durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 in drei Arme: 1. Placebo, 2. Relugolix-Kombinationstherapie und 3. Relugolix-Monotherapie über zwölf Wochen mit anschließender Kombinationstherapie über weitere zwölf Wochen (verzögerte Kombinationstherapie). Die letzte Gruppe diente vornehmlich als Kontrollgruppe, um die Wirkung der *Add-Back*-Therapie aufzuzeigen. Die koprimären Endpunkte in beiden Studien waren die Ansprechraten in Woche 24 für Dysmenorrhö und nicht menstruelle Unterbauchschmerzen, die jeweils mittels numerischer Ratingskala (NRS) und Analgetikaverbrauch ermittelt wurden. Zudem wurden die Sicherheit und Knochendichte bewertet [Giudice et al. 2022].

Nach 24 Wochen Behandlung berichteten signifikant mehr Teilnehmerinnen unter der Relugolix-Kombinationstherapie von einer klinisch bedeutsamen Verbesserung ihrer Dysmenorrhö im Vergleich zu Teilnehmerinnen unter Placebo (SPIRIT I: 75 % vs. 27 %; SPIRIT II: 75 % vs. 30 %). Auch bei nicht menstruellen Unterbauchschmerzen half eine Relugolix-Kombinationstherapie den Patientinnen in beiden Studien besser als eine Placebotherapie. Die Beschwerden besserten sich bei 58 % (SPIRIT I) bzw. 66 % (SPIRIT II) der Frauen unter der Relugolix-Kombinationstherapie und lediglich bei 40 bzw. 43 % der Frauen unter Placebo. Diejenigen, die eine verzögerte Kombinations-

therapie erhielten, wiesen ähnliche Verbesserungen bei den primären Endpunkten auf wie Frauen unter Relugolix-Kombinationstherapie, hatten aber häufiger Hitzewallungen und wiesen nach zwölf Wochen Relugolix-Monotherapie eine substantielle Verringerung der Knochendichte auf. Mit der Gabe der *Add-Back*-Therapie ab Woche 13 konnte die Abnahme der Knochendichte stabilisiert werden. Im Arm der Relugolix-Kombinationstherapie betrug die Veränderungen in der Knochendichte weniger als 1 % und wurden nicht als klinisch signifikant angesehen [Giudice et al. 2022]. Inwiefern diese neue Therapieoption das Potenzial hat, den ungedeckten Bedarf bei der medikamen-

tösen Behandlung von Endometriose-assoziierten Schmerzen zu decken, muss die Anwendung in der Praxis zeigen.

6.3 MULTIMODALE THERAPIE

Insbesondere bei Patientinnen mit bereits chronifizierten Schmerzen sollte ein multimodales Therapiekonzept unter Einbeziehung verschiedener Fachrichtungen erfolgen. Je nach Ausprägung der Erkrankung kann hier ein stufenweises Vorgehen erfolgen (Abbildung 4).

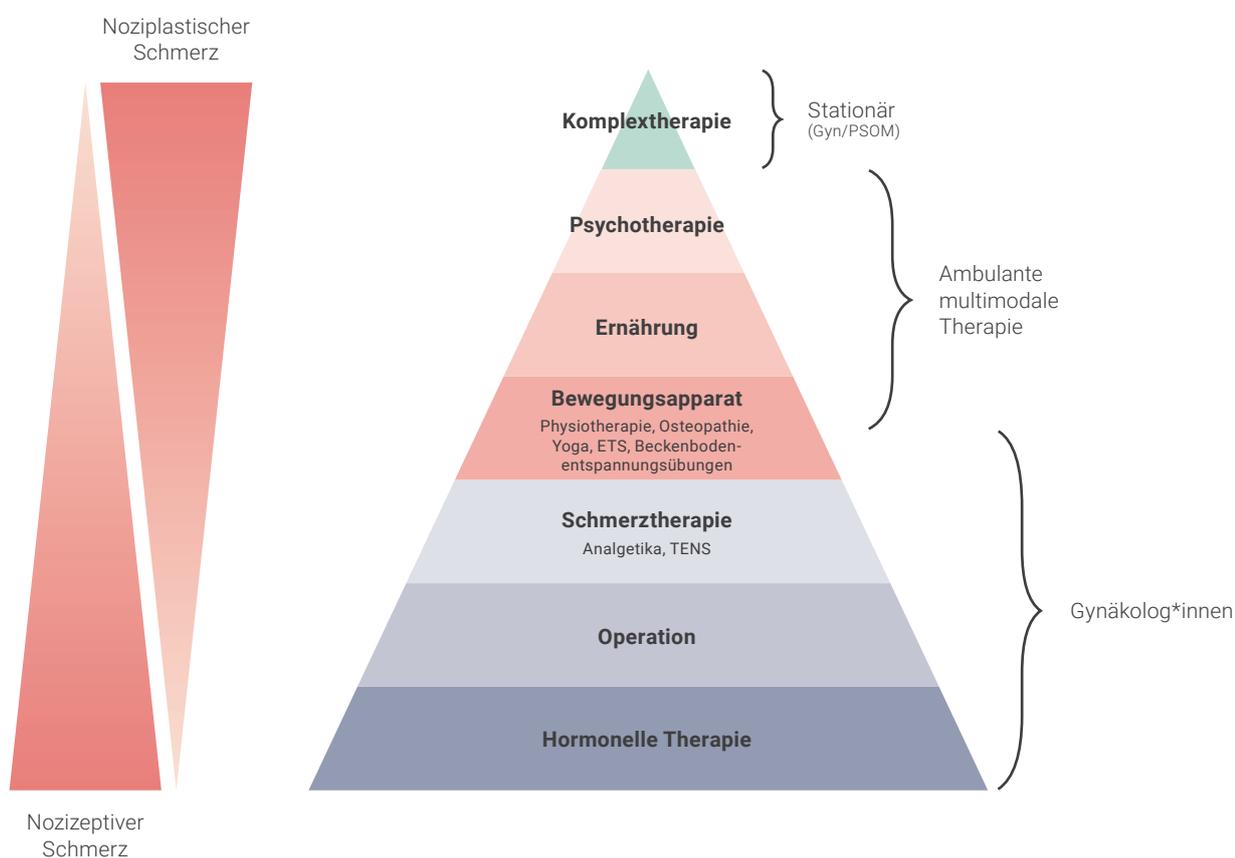


Abbildung 4: Stufenschema zur Behandlung der Endometriose; modifiziert nach [Mechsner 2021].

ETS: Elektrostimulation, Gyn: Gynäkologie, PSOM: psychosomatische Medizin, TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation

Da es sich bei der Endometriose um eine hormonbedingte Erkrankung handelt, stellt die hormonelle Therapie die Basis der Behandlung von Frauen mit Endometriose-bedingten Schmerzen dar. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob eine Operation indiziert ist, z. B. wenn die hormonelle Therapie keinen Erfolg mit sich bringt. Auch der analgetischen Schmerzbehandlung kommt eine wesentliche Rolle zu. Zu Beginn der Erkrankung lassen sich die nozizeptiven Schmerzen noch gut mit Schmerzmitteln behandeln, sodass einer Chronifizierung der Schmerzen potenziell entgegengewirkt werden kann. Bestehen bereits chronische Schmerzen, so führen diese häufig zu sekundären Begleitreaktionen im Bewegungsapparat. Manuelle Therapie, Entspannungstechniken

sowie Osteopathie sind hier sinnvolle Maßnahmen. Treten bei der Patientin im Rahmen der Endometriose Darmprobleme auf (*Endobelly*), so kann hier unter Umständen eine Ernährungsumstellung hilfreich sein. Grundsätzlich ist zu beachten, dass eine chronische Erkrankung häufig auch eine psychische Belastung darstellt und mit Komorbiditäten wie Depression oder Angststörungen einhergehen kann. Eine psychologische Begleitung dieser Patientinnen ist sinnvoll und kann ihnen dabei helfen, die Krankheit besser zu bewältigen. Hat sich mit der Zeit ein schweres chronisches Schmerzsyndrom entwickelt, so kann in diesem Fall eine interdisziplinäre stationäre multimodale Schmerztherapie erforderlich werden [Mechsner 2021].

7 FAZIT

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen, deren Erscheinungsbild von asymptomatischen bis hin zu komplexen Verläufen mit Infiltration der Nachbarorgane reicht. Die Erkrankung und insbesondere die chronischen Schmerzen begleiten die betroffenen Frauen oftmals während der gesamten reproduktiven Lebensphase und wirken sich in vielen Fällen allumfassend auf die Lebensqualität aus. Frauen mit Endometriose-bedingten Schmerzen wurden bzw. werden häufig nicht ernst genommen und ihre Symptome teilweise bagatellisiert. Der Weg zur Diagnose ist daher in vielen Fällen immer noch sehr lang und für die Betroffenen frustrierend. Eine frühe Diagnosestellung mit anschließender adäquater Therapie ist daher von großer Bedeutung. Um hier Fortschritte zu erzielen, sollte anstelle des alten Paradigmas der laparoskopischen Diagnose zukünftig mehr die klinisch orientierte Diagnostik im Fokus stehen. Eine frühe Einleitung der Therapie kann so hoffentlich ver-

hindern, dass Frauen in eine chronifizierte Schmerzsituation rutschen. Zur medikamentösen Therapie der Endometriose stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Als Basistherapie ist die hormonelle Therapie zu nennen, in der mit Dienogest ein Gestagen für die Erstlinientherapie zur Verfügung steht. Ist unter diesem Wirkstoff keine ausreichende Schmerzlinderung zu erreichen, so steht neben der operativen Behandlung mit der Relugolix-Kombinationstherapie ein neues, orales Medikament zur Verfügung, welches in klinischen Studien gute Ergebnisse hinsichtlich der Symptomreduktion aufweist. Auch nach bereits erfolgter Operation kann die Relugolix-Kombinationstherapie eingesetzt werden. Je nach Stadium der Erkrankung kann die hormonelle Therapie durch zusätzliche multimodale Behandlungsoptionen ergänzt werden. Die Aufgabe des*der Ärzt*in ist es, Patientinnen über alle Optionen zu informieren und aufzuklären und gemeinsam die jeweils passende Therapiewahl zu treffen.

8 LITERATUR

- Albertsen HM**, Chettier R, Farrington P, et al. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One* 2013;8(3):e58257
- Arion K**, Orr NL, Noga H, et al. A quantitative analysis of sleep quality in women with endometriosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29(9):1209 – 15
- Arruda MS**, Petta CA, Abrão MS, et al. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003;18(4):756 – 9
- As-Sanie S**, Black R, Giudice LC, et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(2):86 – 94
- Ballweg ML**. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2):201 – 18
- Becker CM**, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022(2):hoac009
- Bontempo AC** und Mikesell L. Patient perceptions of misdiagnosis of endometriosis: results from an online national survey. *Diagnosis (Berl)* 2020;7(2):97 – 106
- Brown J**, Crawford TJ, Allen C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):Cd004753
- Caruso S**, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res* 2019;12:2371 – 8
- Cavaggioni G**, Lia C, Resta S, et al. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study. *Biomed Res Int* 2014;2014:786830
- Chen LC**, Hsu JW, Huang KL, et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J Affect Disord* 2016;190:282 – 5
- Culley L**, Law C, Hudson N, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013;19(6):625 – 39
- Culley L**, Law C, Hudson N, et al. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod* 2017;32(8):1667 – 73
- De Graaff AA**, D'Hooghe TM, Dunselman GA, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013;28(10):2677 – 85
- DGGG**, OEGGG und SGGG. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose. 2020. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-045>. Abgerufen am 11.01.2023
- Ebert AD**, Dong L, Merz M, et al. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30(5):560 – 7
- Fachinfo-Service**. Fachinformationsverzeichnis. 2023. <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 04.10.2023
- Flynn KE**, Lin L, Bruner DW, et al. Sexual satisfaction and the importance of sexual health to quality of life throughout the life course of U.S. adults. *J Sex Med* 2016;13(11):1642 – 50
- Giudice LC**, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022;399(10343):2267 – 79
- Greene R**, Stratton P, Cleary SD, et al. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91(1):32 – 9
- Guo SW**. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15(4):441 – 61
- Hämmerli S**, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, et al. Does endometriosis affect sexual activity and satisfaction of the man partner? A comparison of partners from women diagnosed with endometriosis and controls. *J Sex Med* 2018;15(6):853 – 65
- Hudelist G**, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27(12):3412 – 6
- Iacovides S**, Avidon I und Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update* 2015;21(6):762 – 78
- Kourbanova K**, Alexandre C und Latremoliere A. Effect of sleep loss on pain – new conceptual and mechanistic avenues. *Front Neurosci* 2022;16:1009902
- Lee SR**, Yi KW, Song JY, et al. Efficacy and safety of long-term use of dienogest in women with ovarian endometrioma. *Reprod Sci* 2018;25(3):341 – 6
- Li R**, Li B, Kreher DA, et al. Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(3):350 – 71
- Matsuzaki S**, Canis M, Pouly JL, et al. Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86(5):1314 – 6; discussion 7
- Mechsner S**. Endometrioseschmerz beherrschen – Stufenschema und klinische Erfahrungen. *Schmerz* 2021;35:159 – 71
- Mechsner S**. Endometriosis, an ongoing pain-step-by-step treatment. *J Clin Med* 2022;11(2)
- Mechsner S**. Was ist ein *Endobelly*? *Frauenarzt* 2023;64(8):496 – 500
- Missmer SA**, Tu FF, Agarwal SK, et al. Impact of endometriosis on life-course potential: a narrative review. *Int J Gen Med* 2021;14:9 – 25
- Murji A**, Biberoğlu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin* 2020;36(5):895 – 907
- Netzi J**, Gusy B, Voigt B, et al. Chronic pelvic pain in endometriosis: cross-sectional associations with mental disorders, sexual dysfunctions and childhood maltreatment. *J Clin Med* 2022;11(13)
- Park SY**, Kim SH, Chae HD, et al. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: a single-center observational study over 12 months. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43(4):215 – 20
- Plan International Deutschland e. V.** Menstruation im Fokus. 2022. <https://www.plan.de/menstruation-im-fokus.html>. Abgerufen am 21.06.2023

- Pluchino N**, Wenger JM, Petignat P, et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):762 – 74
- Römer T**. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet* 2018;298(4):747 – 53
- Rowlands I**, Hockey R, Abbott J, et al. Longitudinal changes in employment following a diagnosis of endometriosis: findings from an Australian cohort study. *Ann Epidemiol* 2022;69:1 – 8
- Saunders PTK** und Horne AW. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* 2021;184(11):2807 – 24
- Seear K**. The etiquette of endometriosis: stigmatisation, menstrual concealment and the diagnostic delay. *Soc Sci Med* 2009;69(8):1220 – 7
- Seidman LC**, Temme CR, Zeltzer LK, et al. Ecological momentary assessment of non-menstrual pelvic pain: potential pathways of central sensitization in adolescents and young adults with and without primary dysmenorrhea. *J Pain Res* 2020;13:3447 – 56
- Shum LK**, Bedaiwy MA, Allaire C, et al. Deep dyspareunia and sexual quality of life in women with endometriosis. *Sex Med* 2018;6(3):224 – 33
- Soliman AM**, Coyne KS, Gries KS, et al. The effect of endometriosis symptoms on absenteeism and presenteeism in the workplace and at home. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(7):745 – 54
- Strowitzki T**, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health* 2015;7:393 – 401
- Strowitzki T**, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25(3):633 – 41
- Sugimoto K**, Nagata C, Hayashi H, et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(12):1921 – 6
- Taylor HS**, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med* 2017;377(1):28 – 40
- van Barneveld E**, Manders J, van Osch FHM, et al. Depression, anxiety, and correlating factors in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2022;31(2):219 – 30
- Vercellini P**, Fedele L, Aimi G, et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22(1):266 – 71



[https://
cmemedipoint.de/
gynaekologie/
endometriose/](https://cmemedipoint.de/gynaekologie/endometriose/)

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie viele Jahre vergehen im Mittel, bis nach dem Auftreten der ersten Symptome eine Endometriose diagnostiziert wird?

- a. Ein Jahr
- b. Zwei Jahre
- c. Drei Jahre
- d. Fünf Jahre
- e. Zehn Jahre

2. Welche Aussage zu den Symptomen einer Endometriose ist falsch?

- a. Eine Endometriose ist immer mit Schmerzen verbunden.
- b. Symptome können auch zyklusunabhängig auftreten.
- c. Insbesondere Unterbauchschmerzen/Dysmenorrhö, Dysurie, Dyschezie sowie Dyspareunie deuten auf eine Endometriose hin.
- d. Die Beschwerden liegen meist kombiniert vor, isolierte Symptome sind eher selten.
- e. Die typischen Symptome werden oft von unspezifischen Beschwerden begleitet, wie z. B. Darm-assoziierten Symptomen.

3. Welche Aussage zu den Auswirkungen einer Endometriose auf die Lebensqualität ist falsch?

- a. Endometriose-bedingte Symptome können sich auf verschiedene Bereiche der sexuellen Funktion negativ auswirken.
- b. Laut Studienberichten fühlen sich 19 bis 48 % der von Endometriose betroffenen Frauen in ihrem Sozialleben beeinträchtigt.
- c. Frauen mit Endometriose arbeiten häufiger in Teilzeit oder sind arbeitslos.
- d. Frauen mit Endometriose leiden häufiger unter Depressionen als die Allgemeinbevölkerung.
- e. Die Prävalenz von Angststörungen ist bei Frauen mit Endometriose nicht erhöht.

4. Welche Aussage zur Chronifizierung der Schmerzen ist falsch?

- a. Zu Beginn der Erkrankung sind nozizeptive Schmerzen das Hauptsymptom.
- b. Nozizeptive Schmerzen werden durch Inflammation und Zellschädigung ausgelöst.
- c. Unbehandelte wiederkehrende starke Schmerzen können zu Veränderungen der spinalen Modulation und damit zu noziplastischen Schmerzen führen.
- d. Dysurie und Dyschezie sind gut mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) beherrschbar.
- e. Eine spinale Hyperalgesie geht mit einer erniedrigten Schmerzschwelle einher, sodass selbst geringe Reize, wie Berührungen, bereits Schmerzen auslösen.

5. Welche Aussage zur Diagnostik ist richtig?

- a. Die Diagnose ist mithilfe des Leptinwerts (Biomarker) möglich.
- b. Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für menschliche Reproduktion und Embryologie (ESHRE) empfehlen die Diagnose anhand klinischer Symptome und bildgebender Diagnostik, mit anschließender empirischer medikamentöser Behandlung.
- c. Für die bildgebende Diagnostik ist die beidseitige Nierensonografie die wesentliche Methode, die bei der Diagnose der Endometriose zum Einsatz kommt.
- d. Eine negative Bildgebung schließt das Vorhandensein einer Endometriose aus.
- e. Eine sichere Diagnostik der Peritonealendometriose ist derzeit nur mittels MRT möglich.

6. Eine operative Entfernung der Endometrioseherde ist möglich, laut einer Studie von Guo et al. erleiden jedoch bis zu ___ % der betroffenen Frauen innerhalb von fünf Jahren ein **Rezidiv**.
- 5 %
 - 10 %
 - 20 %
 - 30 %
 - 50 %
7. Welche Aussage zu Analgetika/NSAR ist **falsch**?
- Analgetika/NSAR können allein oder in Verbindung mit operativen und/oder hormonellen Therapieoptionen eingesetzt werden.
 - Analgetika verlangsamen das Fortschreiten der Erkrankung.
 - Nozizeptive Schmerzen können zu Beginn der Erkrankung vermutlich gut mit NSAR beherrscht werden.
 - NSAR sind mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden.
 - Die Therapie mit Analgetika/NSAR stellt keine Langzeittherapie dar.
8. Welches Gestagenpräparat wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für den Einsatz in der **Erstlinie** empfohlen?
- Desogestrel
 - Dienogest
 - Drospirenon
 - Levonorgestrel
 - Norethisteron
9. Nach welchem Zeitraum sollte eine Monotherapie mit Gonadotropin-*Releasing*-Hormon-(GnRH-)Agonisten wieder **abgesetzt** werden?
- 3 – 6 Monate
 - 12 Monate
 - 18 – 22 Monate
 - 24 Monate
 - 30 Monate
10. Welche Aussage zur Relugolix-Kombinationstherapie ist **falsch**?
- Die Relugolix-Kombinationstherapie ist zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose zugelassen.
 - Relugolix ist ein selektiver Antagonist des GnRH-Rezeptors.
 - Initial kommt es zu einer Verstärkung der Gonadotropin-Sekretion, dem sog. *Flare-Up*-Effekt.
 - Relugolix wird mit einer hormonellen *Add-Back*-Therapie in Form von 1 mg Östradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) kombiniert.
 - Eine Relugolix-Kombinationstherapie hilft auch bei nicht menstruellen Unterbauchschmerzen besser als eine Placebothherapie.

IMPRESSUM

AUTORIN

Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner

Leiterin des Endometriosezentrums
Charité – Universitätsmedizin Berlin

INTERESSENKONFLIKTE

Honorar für Beratungstätigkeiten: Bayer, Gedeon Richter, Johnson & Johnson, Roche

Forschungsförderung: Grünenthal, Bayer, MTR

Honorare und Reisekostenerstattung für Vortragstätigkeit: Das FORTBILDUNGSKOLLEG GmbH, Der Campus, Jena Pharm, Gedeon Richter, Johnson & Johnson, Organon, Stada, Spectrum Therapeutics, Stiftung Endometrioseforschung, Arbeitsgemeinschaft Endometriose, NOGGO

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Gedeon Richter Pharma GmbH mit insgesamt 21.150 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.