

Diplomarbeit

**Therapeutische Interventionen bei Endometriose mit
spezieller Berücksichtigung der Pharmakotherapie**

eingereicht von

Angelika Maria Kolb

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann

Graz, am 07.08.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.08.2021

Angelika Maria Kolb eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig bedanken, die sich stets Zeit für mich genommen hat, mir unzählige fachliche Ratschläge gegeben und mich bis zur Fertigstellung immer engagiert unterstützt hat. Ohne Ihre Anleitung wäre meine Diplomarbeit nicht in dieser Form umsetzbar gewesen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungen | 5 |
| Tabellenverzeichnis | 7 |
| Zusammenfassung..... | 8 |
| Abstract..... | 10 |
| 1. Einleitung..... | 12 |
| 1.1. Ätiologie und Pathogenese..... | 12 |
| 1.1.1. Transplantationstheorie nach Sampson | 12 |
| 1.1.2. Metaplasietheorie nach Meyer | 13 |
| 1.1.3. Tissue-Injury and Repair (TIAR-Konzept) | 13 |
| 1.1.4. Embryonic Rest-Theorie | 14 |
| 1.1.5. Immunologische Faktoren | 14 |
| 1.1.6. Genetische Faktoren..... | 14 |
| 1.2. Einteilung..... | 15 |
| 1.2.1. Einteilung nach Lokalisation..... | 15 |
| 1.2.2. Praxisbezogene Klassifikationen..... | 16 |
| 1.3. Klinik..... | 17 |
| 1.4. Diagnose | 18 |
| 1.4.1. Klinische Untersuchung | 18 |
| 1.4.2. Bildgebende Methoden | 18 |
| 1.4.3. Laparoskopie..... | 19 |
| 1.4.4. Histologie – Pathologische Veränderungen | 20 |
| 1.4.5. Serummarker | 22 |
| 2. Material und Methoden | 23 |
| 3. Ergebnisse..... | 24 |
| 3.1. Chirurgische Therapie | 24 |
| 3.1.1. Laparoskopie..... | 25 |
| 3.2. Pharmakologische Therapie | 27 |
| 3.2.1. Analgetika | 27 |
| 3.2.2. Hormonelle Therapie..... | 28 |
| 3.3. Alternative Therapiemöglichkeiten | 42 |
| 3.3.1. Phytotherapie | 42 |
| 3.3.2. Chinesische Medizin | 45 |
| 3.3.3. Ayurveda..... | 46 |

| | |
|---|----|
| 3.3.4. Homöopathie..... | 47 |
| 3.3.5. Akupunktur..... | 47 |
| 3.4. Neue Therapiemöglichkeiten..... | 48 |
| 3.4.1. Myricetin..... | 48 |
| 3.4.2. Selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRM)..... | 49 |
| 3.4.3. Antiangiogenese Faktoren..... | 49 |
| 3.4.4. TNF- α -Antagonisten..... | 51 |
| 3.4.5. Pentoxifyllin..... | 51 |
| 3.4.6. VEGF-Inhibitoren..... | 52 |
| 3.4.7. Statine..... | 53 |
| 3.4.8. N-Palmitoylethanolamin..... | 54 |
| 3.4.9. GnRH-Antagonisten..... | 54 |
| 3.4.10. Cannabidiol / Tetrahydrocannabinol..... | 55 |
| 3.4.11. Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERM)..... | 55 |
| 3.4.12. Melatonin..... | 56 |
| 3.4.13. Antidiabetika..... | 56 |
| 3.4.14. Hyaluronsäure..... | 57 |
| 3.4.15. Immunmodulatoren..... | 57 |
| 4. Diskussion und Konklusion..... | 59 |
| 5. Literaturverzeichnis..... | 63 |

Abkürzungen

ACOG – American College of Obstetrics and Gynecology

ASRM – American Society for Reproductive Medicine

CA-125 – Cancer-Antigen-125

CBD – Cannabidiol

COX-2 – Cyclooxygenase-2

CYP3A4 – CytochromP450 3A4

DIE – Deeply Infiltrative Endometriosis

EFI – Endometriosis Fertility Index

EGCG – Epogallocatechin-3-gallat

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology

FSH – follikelstimulierendes Hormon

GnRH – Gonadotropin-Releasing-Hormon

HMG-CoA-Reduktase – 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase

IL – Interleukin

IUP – intra-uterin-Pessar

LH – Luteinisierendes Hormon

LHRH – Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon

LUNA – Laparoscopic uterine nerve ablation

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1

MMP – Matrix-Metalloproteasen

MRT – Magnetresonanztomographie

mTOR – mechanistic target of rapamycin

NK – natürliche Killerzellen

N-PEA – N-Palmitoylethanolamin

NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug

NSAR – Nichtsteroidale anti-inflammatorische Substanzen

ROS – reactive oxygen species

SERM – Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren

SPRM – Selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren

THC - Tetrahydrocannabinol

TIAR – Tissue-Injury and Repair

TIE – Tief infiltrierende Endometriose

TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase

TNF- α – Tumornekrosefaktor- α

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten zur Endometriose-Therapie verwendeten GnRH-Analoga | 30 |
| Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten zur Endometriose-Therapie verwendeten Gestagene | 36 |
| Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten zur Endometriose-Therapie verwendeten Östrogen-Gestagen-Kombinationen | 39 |

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Endometriose ist eine gutartige gynäkologische Erkrankung, die etwa 6-8% der weiblichen Bevölkerung im gebärfähigen Alter weltweit betrifft und ist durch das Vorkommen von endometrialem Gewebe außerhalb des Uterus gekennzeichnet. Das Leitsymptom ist die Dysmenorrhoe welches von weiteren Symptomen wie z.B. Unterbauchschmerzen oder Dyspareunie begleitet sein kann.

Die genaue Ursache der Endometriose ist noch unbekannt, hier gibt es verschiedene Theorien, wie etwa die Transplantationstheorie, die Metaplasietheorie oder das TIAR-Konzept. Zur Diagnostik der Erkrankung ist die Laparoskopie mit Probenentnahme zur histologischen Untersuchung momentan der Goldstandard. Die Leitfrage dieser Diplomarbeit beschäftigt sich mit den verschiedenen pharmakologischen Behandlungsoptionen, vor allem auch in Hinblick auf neue Therapiemöglichkeiten.

Material und Methoden:

Im Rahmen einer Literaturrecherche wurden verschiedene Behandlungsmöglichkeiten der Endometriose recherchiert und miteinander verglichen.

Ergebnisse:

Aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes der Endometriose ist eine individuelle Therapieplanung des*der behandelnden Arztes*Ärztin gemeinsam mit der betroffenen Patientin notwendig.

Zumeist ergibt sich daraus eine Kombination aus pharmakologischen und chirurgischen Behandlungsstrategien, wobei Laparoskopie die Methode der Wahl der chirurgischen Intervention darstellt. Die aktuell verfügbaren pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten wirken über eine Unterdrückung der Ovarienfunktion um eine Symptomlinderung zu erreichen. Zugelassen hierfür sind GnRH-Analoga als Mittel der ersten Wahl, Gestagene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen.

Zusätzliche Alternativen in der bereits etablierten pharmakologischen Therapie sind Aromatasehemmer und Danazol. Ein weiterer Schwerpunkt in der Endometriosebehandlung ist die Analgesie, wobei zurzeit vor allem NSAR eingesetzt werden.

Je nach Therapieziel sollte die bestmögliche Therapie gewählt werden. Vor allem bei unerfülltem Kinderwunsch liegt das Hauptaugenmerk auf neuen Behandlungsansätzen, die keinen Einfluss auf die Konzeption haben. So werden hier u.a. Pentoxifyllin, VEGF-Inhibitoren oder Rosiglitazon eingesetzt. Neben den oben erwähnten Behandlungsmethoden werden zurzeit immer mehr pharmakologische Interventionsmöglichkeiten auf ihren Einsatz und Nutzen bei Endometriosepatientinnen geprüft.

Ziel dieser Arbeit war es eine Zusammenfassung der aktuellen Studien zu den möglichen medikamentösen Therapieoptionen zu erstellen und deren Vor- bzw. Nachteile gegenüber zu stellen.

Abstract

Introduction:

Endometriosis is a benign gynaecologic disorder affecting approximately 6-8% of the female population of childbearing age worldwide and is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus. The leading symptom is dysmenorrhea which may be accompanied by other symptoms such as lower abdominal pain or dyspareunia.

Since the exact cause of endometriosis is still unknown, there are different hypothesis for the development of the disease like the transplanted theory, the metaplasia theory or the TIAR concept. For the diagnosis of the disease, laparoscopy with sampling for histological examination is currently the gold standard.

The central question of this thesis deals with the different pharmacological treatment options, especially with regard to new therapeutic possibilities.

Material and Methods:

A literature review was conducted to research and compare different treatment options for endometriosis.

Results:

Due to the heterogeneous clinical symptoms of endometriosis, individual therapy planning by the treating physician together with the affected patient is necessary. In most cases, this results in a combination of pharmacological and surgical treatment strategies, with laparoscopy being the method of choice for surgical intervention. The currently available pharmacological treatment options work by suppressing ovarian function to achieve symptom relief. Approved for this purpose are GnRH analogues as first-line agents, gestagen and estrogen-gestagen combinations. Additional alternatives in the already established pharmacological therapy are aromatase inhibitors and danazol. Another focus in endometriosis treatment is analgesia, with NSAIDs currently being used in particular.

Depending on the therapeutic target, the best possible therapy should be chosen. Especially in cases of unfulfilled desire to have children, the main focus is on new treatment approaches that have no effect on conception. Thus, pentoxifylline, VEGF inhibitors or rosiglitazone, among others, are used here. In addition to the above-mentioned treatment methods, more and more pharmacological intervention options are currently being tested for their use and benefit in endometriosis patients. The aim of this thesis was to provide a summary of the current studies on the possible drug therapy options and to compare their advantages and disadvantages.

1. Einleitung

Die Endometriose ist eine benigne gynäkologische Erkrankung, die chronisch verläuft. Sie betrifft weltweit ungefähr 6-8% der Frauen im gebärfähigen Alter (1). Davon abweichend ist die Prävalenz bei Patientinnen mit Sterilität, die circa 40-60% ausmacht (1). Aufgrund der rein invasiven Diagnostik, wie zum Beispiel der Laparoskopie, sind diese stark abweichenden Zahlen zu erklären (1).

Per Definition handelt es sich bei der Endometriose um das Vorkommen von endometrialem Gewebe außerhalb des Uterus (2). Häufige Lokalisationen sind Ovar, Tuben, Peritoneum, Blase, Rektum, Nabel, Narben aus vorangegangenen Laparotomien, Darm, Ligamente des Uterus, Vagina und Vulva (1–3). Seltener kommt es zu extraabdominellen Manifestationen wie etwa in der Lunge, Leber oder Muskeln (1). Als Leitsymptom der Endometriose gilt die Dysmenorrhoe, zudem ist auch Infertilität oft mit dieser Erkrankung vergesellschaftet (1).

1.1. Ätiologie und Pathogenese

Trotz verstärkter Forschung in den letzten Jahren ist die genaue Ursache der Endometriose noch unbekannt, weshalb auch eine kausale Therapie dieses Krankheitsbildes bis heute nicht möglich ist (4). Die Entstehung der Krankheit wird bis heute durch unterschiedliche Theorien zu erklären versucht. Teilweise wird auch vermutet, dass eine Mischung aus Transplantationstheorie nach Sampson und Metaplasietheorie nach Meyer die vielfältige klinische Präsentation der Endometriose erklärt (3).

1.1.1. Transplantationstheorie nach Sampson

Diese Theorie stellt neben der Metaplasietheorie von Meyer eine der beiden allgemein akzeptierten Haupttheorien dar und beschäftigt sich in erster Linie mit der retrograden Menstruation, die bei 90% der Frauen auftritt (1). Laut Theorie werden bei der retrograden Menstruation lebende Zellen des Endometriums über die offenen Eileiter in den Bauchraum transportiert und setzen sich dort fest (3). In Folge dessen kommt es aufgrund dieser Endometriumfragmente zu einer Induktion der Gefäßbildung in der Bauchhöhle (5). Die Verteilung der Zellen erfolgt nicht nur während des Zeitraumes

der Menstruationsblutung, sondern auch präovulatorisch durch einen uterotubaren Sogeffekt, wodurch es zur Verteilung von lebenden Müller-Traktepithelien in das Peritoneum kommen kann (1). Gestützt wird diese Theorie durch den Fakt, dass Endometriosezellen über das Blut- oder das Lymphsystem verteilt werden können und so auch ein extraabdomineller Befall erklärt werden kann (3).

1.1.2. Metaplasietheorie nach Meyer

Grundlage, dieser bereits 1919 aufgestellten Theorie, ist das aus pluripotentem Zölomepithel (Zellen, die sich noch zu verschiedensten Gewebearten differenzieren können) Endometrioseherde entstehen können (1). Meyer vermutete, dass es durch die Einwirkung exogener Substanzen, wie zum Beispiel Östrogenen, zu einer Umwandlung des Zölomepithels, in ein histologisch dem Endometriumsgewebe gleichen Gewebes, kommt (1). Es wird dadurch die Entstehung von extragenitaler Endometriose, wie zum Beispiel intrathorakaler Läsionen, oder auch Endometriose bei Frauen ohne Menstruationsblutung, begründet (6).

1.1.3. Tissue-Injury and Repair (TIAR-Konzept)

Die oben beschriebenen Theorien erklären zwar das Vorhandensein einer retrograden Menstruation, sind allerdings nicht in der Lage eine Begründung zu liefern, warum nicht jede retrograde Menstruation auch zur Entstehung einer Endometriose führt. Die Gruppe um Leyendecker hat zur Beantwortung dieser Frage das TIAR-Konzept postuliert (7). Diese Hypothese besagt, dass es, durch Östrogen bedingt, zu einer Zunahme der Peristaltik im Grenzgebiet zwischen der Archimetra und Neometra des Uterus kommt wodurch Mikrotraumata entstehen können (8). Bei den dadurch ausgelösten Reparaturmechanismen kommt es zu einer Überexpression einer Aromatase, die zu einem lokalen Überangebot an Östrogen führt (8). Dies hat wiederum zur Folge, dass eine uterine Hyper- und Dysperistaltik ausgelöst wird, wodurch es zu einer Loslösung und Dislokation von Zellen des Endometriums in den Bauchraum kommt (7). Wenn Basaliszellen stetig in das Myometrium eindringen, entsteht das Krankheitsbild der Adenomyosis uteri (8). Es wird vermutet, dass in der basalen Schicht des Endometriums Zellen mit Stammzellfunktion vorhanden sind, die

für die wiederholte Erneuerung des Endometriums und auch für die Entstehung der Endometriose von großer Bedeutung sind (9).

1.1.4. Embryonic Rest-Theorie

Diese Theorie beschreibt die Ursache der Endometriose als Defekte während der embryonalen Organogenese, wiederum ausgelöst durch Östrogen. Eine inkorrekte Differenzierung und Wanderung von Müller'schen Gängen führt zur fehlgeleiteten Verteilung von endometrialen Zellen während der Organogenese (10).

1.1.5. Immunologische Faktoren

Diese Hypothese stützt sich darauf, dass bei Frauen mit Endometriose die Immunabwehr fehlerhaft funktioniert und Makrophagen die endometrialen Zellen im kleinen Becken nicht erkennen und entfernen können (3). Diese Dysfunktion der Immunabwehr unterstützt zudem Implantation und Überleben von endometrialen Zellen durch vermehrte Aktivierung entzündlicher Signalwege, die normalerweise als Reaktion auf Infektionen oder Traumata ausgelöst werden. Außerdem kommt es zu vermehrten Gefäßneubildungen in diesen Läsionen, ausgelöst durch Entzündungsmediatoren, wie Zytokinen und Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF), die von Immunzellen und Peritoneum sezerniert werden (1).

1.1.6. Genetische Faktoren

Die Theorie dass auch Mutationen im Erbgut für die Entwicklung der Endometriose verantwortlich sein könnten wird dadurch gestützt, dass es zu familiären Häufungen beim Auftreten der Endometriose kommt und zudem nachgewiesen wurde, dass das Risiko zu erkranken bei Verwandten ersten Grades erhöht ist (3). Außerdem zeigten mehrere Arbeitsgruppen, dass bei eineiigen Zwillingsschwestern die Prävalenz und der Beginn der Symptome gleich sind (11).

Untersuchungen des Genoms von gesunden und erkrankten Frauen lieferten Hinweise auf mögliche krankheitsverursachende Gene. Es wurden mehr als 200 Unterschiede zwischen dem Endometrium von Frauen mit und ohne Endometrioseerkrankung nachgewiesen. Man geht davon aus, dass einige dieser Veränderungen durch

genetische Prädisposition ausgelöst wurden, aber ein Großteil auch die Folge der Erkrankung selbst ist (12).

1.2. Einteilung

Die Einteilung der Endometriose erfolgt nach verschiedenen Kriterien. Einerseits wird nach der anatomischen Lokalisation unterschieden und andererseits werden Klassifikationen eingesetzt, die sich auf mehrere Aspekte der Erkrankung stützen. Die letztgenannten Klassifikationen werden aufgrund ihrer höheren Relevanz öfter in der Praxis genutzt.

1.2.1. Einteilung nach Lokalisation

1.2.1.1. Endometriosis genitalis interna

Bei der Endometriosis genitalis interna handelt es sich um eine Erkrankung des Uterus bzw. der Tuben (1). Eine Sonderform dieses Krankheitsbildes ist die Adenomyosis uteri, bei der es zu einer Invasion des Endometriums in das Myometrium kommt (13). Ebenso stellt die Salpingitis isthmica nodosa eine Sonderform dar, von der man spricht, wenn die interstitiellen Tubenabschnitte betroffen sind, welche durch die Endometrioseerkrankung erweitert und verdickt werden (1).

1.2.1.2. Endometriosis genitalis externa

Im Gegensatz zur Endometriosis genitalis interna bezeichnet das Krankheitsbild der Endometriosis genitalis externa Veränderungen der Ovarien, Ligamenta sacrouterinae oder des Bauchfells des kleinen Beckens durch Endometriose (1).

1.2.1.3. Endometriosis extragenitalis

Die dritte Klassifikation bezüglich der Lokalisation bezieht sich auf den Fall, dass die Erkrankung außerhalb des kleinen Beckens auftritt, wobei dann von einer Endometriosis extragenitalis gesprochen wird (3).

1.2.2. Praxisbezogene Klassifikationen

Es gibt auch heute noch kein einheitliches Klassifikationssystem, das weltweite Anwendung findet, jedoch werden die ASRM-, die ENZIAN-Klassifikation sowie der Endometriosis Fertility Index am häufigsten verwendet.

1.2.2.1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) – Klassifikation

Diese 1979 entwickelte Klassifikation wurde in den 1980er Jahren überarbeitet und ist in der 1986 publizierten Version auch heute noch gültig (14). Auf Grund ihrer leichten Anwendbarkeit wird die ASMR-Klassifikation weltweit am häufigsten verwendet (14). Es kommt hierbei zu einer Punktezuordnung für die Größe und Tiefe der Läsion bzw. der Adhäsion an verschiedenen Lokalisationen, wie dem Peritoneum des Beckens, den Ovarien und den Tuben (15). Weiters wird auch einem partiellen oder kompletten Eileiterverschluss ein bestimmter Punktwert zugeteilt (15). Die hier verwendeten Scoringkarten beinhalten außerdem ein graphisches Schema zur Eintragung der Endometrioseherde und der Verwachsungen der betroffenen Organe (15). Aus den Punkten ergibt sich dann der Schweregrad der Endometrioseerkrankung: Stufe 1 minimal, Stufe 2 mild, Stufe 3 moderat und Stufe 4 schwer (15).

Obwohl diese Einteilung so häufig verwendet wird, lässt sie nur wenige Rückschlüsse auf das Ausmaß der Krankheitsausbreitung und den subjektiven Beschwerden der Patientin, sowie einer möglichen Sterilität zu (16). Zu den weiteren Nachteilen zählt auch, dass tief infiltrierende Endometriose (DIE) nicht berücksichtigt wird und keine Korrelation zwischen Krankheitsausbreitung und der Schmerzsymptomatik hergestellt wird (1,14).

1.2.2.2. ENZIAN-Klassifikation

Die ENZIAN-Klassifikation wurde 2005 von Tuttlies et al. publiziert und beschäftigt sich ausschließlich mit der tief infiltrierenden und der retroperitonealen Endometriose (17). Auf Grund ihrer einem malignen Tumor ähnlichen Charakteristika (infiltratives Wachstum und Überschreitung von Organgrenzen) wurde die DIE ähnlich der TNM-Klassifikation einer Tumorerkrankung in Abhängigkeit von Ausbreitung und Ort in vier Stadien eingeteilt (17). In Analogie zur ASRM-Klassifikation werden auch bei diesem System die Fertilität und die Symptomatik der Patientinnen nicht mit einbezogen (17).

1.2.2.3. Endometriosis Fertility Index (EFI)

Der Endometriosis Fertility Index wurde zur Einschätzung des möglichen Eintritts einer Schwangerschaft, ohne Zuhilfenahme von In-vitro-Fertilisation, nach operativer Einschätzung der Endometrioseerkrankung entwickelt (18). Es handelt sich hierbei um eine Weiterentwicklung der ASRM-Klassifikation, die folgende Parameter berücksichtigt: 1) Ergebnisse der diagnostischen Laparoskopie, 2) Daten der Patientin, wie Alter, Dauer des Kinderwunsches und primäre oder sekundäre Sterilität, 3) ASRM-Score (14). Je höher der daraus resultierende Punktwert ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Schwangerschaftseintrittes innerhalb der nächsten 3 Jahre (18). Mehrere Arbeitsgruppen, die sich mit der Validierung des EFI befasst haben, konnten zeigen, dass es sich hierbei um ein einfaches, robustes klinisches Vorhersagemodel handelt, mit dem die Prognose eines Schwangerschaftseintrittes bei Endometriosepatientinnen ermöglicht wird (14,19).

1.3. Klinik

Da die Endometriose eine sehr heterogene Erkrankung ist, gibt es große Unterschiede bei den Symptomen der betroffenen Patientinnen. Trotz des Vorhandenseins weniger Endometrioseherde und geringer Beteiligung der Organe können bei Patientinnen starke Beschwerden auftreten. Hingegen können bei anderen Frauen mit einer starken Ausbreitung der Erkrankung nur minimale Symptome ausgeprägt sein (1). Zudem wird geschätzt, dass bei etwa 50% der Endometriosepatientinnen keine Beschwerden auftreten (3). Oft wird die Diagnose Endometriose bei diesen Betroffenen als Zufallsbefund bei einer laparoskopischen Untersuchung anderer Indikation gestellt (20).

Als Leitsymptom der Endometriose gilt die Dysmenorrhoe, die sekundär bei 50-60% der betroffenen Frauen auftritt (3). Zudem ist anamnestisch oft ein Unterbauschmerz ermittelbar, der in vielen Fällen zyklusabhängig auftritt, jedoch davon auch unabhängig sein kann (1). Dieser Schmerz wird laut ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) dann als chronisch bezeichnet, wenn er für mindestens sechs Monate oder länger auftritt (20).

Weitere Symptome die auftreten können, sind: a) Dyspareunie, b) Dysurie, c) zyklische Hämaturie, d) blutige Defäkation, e) prämenstruelle Schmierblutungen und Hypermenorrhoe sowie f) Defäkationsbeschwerden (3). Bei 30-50% der Endometriosepatientinnen besteht eine Sterilität (3).

Da die Endometriose von Hormonen abhängig ist, werden die Symptome und auch die klinische Ausprägung ab der Menopause weniger bzw. können sich komplett zurückbilden (3).

1.4. Diagnose

Hinweisend auf eine Erkrankung mit Endometriose ist oft schon die klinische Untersuchung, vor allem bei Patientinnen mit ausgedehnteren Erscheinungsbildern, oder auch bildgebende Methoden wie Ultraschall oder MRT.

Der allgemein akzeptierte Goldstandard in der Diagnostik der Endometriose ist jedoch die Laparoskopie mit Materialgewinnung um die Diagnosesicherung histologisch durchzuführen (13).

1.4.1. Klinische Untersuchung

Je nach Ausbreitung findet man oft unterschiedliche Befunde, beispielsweise blau schimmernde begrenzte Herde bei der Erkrankung der Vulva oder Vagina und Portio (3). Schmerzen bei der Abtastung des Douglas-Peritoneums lässt auf eine Douglasendometriose schließen (3).

Vergrößerte Ovarien sind bei einem Befall der Adnexe in der gynäkologischen Untersuchung palpatorisch festzustellen (1).

1.4.2. Bildgebende Methoden

Bildgebende Verfahren werden oft angewandt, sind jedoch nicht diagnosesichernd sondern nur unterstützend um zum Beispiel den Befall benachbarter Organe zu detektieren (3).

Die Möglichkeiten zur Bildgebung sind zurzeit: a) Ultraschall, b) Computertomographie und c) Magnetresonanztomographie (1).

Der Ultraschall wird vor allem bei Patientinnen angewandt um das Wachstums von Zysten zu erfassen. Mit dieser Methode kann außerdem zwischen soliden und zystischen Läsionen unterschieden und zudem die Größe und Lokalisation festgestellt werden (1). Transvaginaler Ultraschall eignet sich zur Darstellung der Ovarialendometriose, bei der sich in der Untersuchung eine glattwandige Zyste mit einer Kammer sowie homogenem Binnenecho zeigt (13).

Methode der Wahl zur Bildgebung bei infiltrierender Endometriose ist die Magnetresonanztomographie welche aber nur unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt wird (13). So sollte z.B. bei Verdacht auf Involvierung der Blase oder des Darmes vor der Laparoskopie eine Zystoskopie, eine Koloskopie und eine MRT-Untersuchung zur exakten Operationsplanung angeordnet werden (3). Auch kann eine Adenomyosis uteri mittels MRT diagnostiziert werden (21).

1.4.3. Laparoskopie

Diese Möglichkeit der invasiven Diagnostik ist der allgemeine Goldstandard und gemeinsam mit dem histologischen Befund diagnosesichernd (1). Aufgrund der Tatsache, dass die Endometriose eine sehr heterogene Erkrankung, mit vielen verschiedenen Ausprägungen, ist, können die durch sie verursachten Schäden leicht mit anderen Läsionen, die durch verschiedenste andere Erkrankungen ausgelöst wurden, verwechselt werden (22). Aufgrund dessen ist die histologische Bestätigung für eine definitive Diagnosestellung unumgänglich (22).

Die Laparoskopie wird durchgeführt, wenn die Verdachtsdiagnose Endometriose durch Anamnese, bildgebende Verfahren oder die klinische Untersuchung gestellt wurde (3). Obligat ist außerdem die Palpation in Narkose, da auch bei der Laparoskopie intraabdominal die infiltrierende Endometriose teilweise nicht komplett erfasst werden kann (13).

Um einen aussagekräftigen Befund stellen zu können, ist es notwendig bei der diagnostischen Laparoskopie nach einem bestimmten Schema vorzugehen (1). So beginnt man mit der Begutachtung und Deskription des Ovars, der Tuben, der Uterusvorderseite und des Blasendachs (1). In Folge beschreibt man nach Anheben der Gebärmutter die Uterushinterwand, die Gestalt der Ligamenta sacrouterinae sowie Farbe und Menge der Peritonealflüssigkeit im Douglas-Raum, da diese bei erkrankten Patientinnen oft blutig verfärbt ist (1). Danach werden die Ovarien und die Fossa

ovaricae beurteilt, sowie der komplette Dünn- & Dickdarm, inklusive des Wurmfortsatzes und anschließend Leber und Diaphragma auf Herde untersucht (1). Wichtig bei der Dokumentation der Veränderungen sind Ausdehnung, Farbe und Größe der einzelnen Herde (13).

1.4.4. Histologie – Pathologische Veränderungen

Die histologische Untersuchung des durch laparoskopische Chirurgie gewonnenen Materials dient zur Sicherung der Diagnose der Endometriose.

Hier lässt sich meist ein endometriumartiges Gewebe erkennen, welches durch Narben und Blutungsreste verändert sein kann, vor allem wenn dieses Gewebe schon länger an der ektopen Stelle besteht (2).

Es gibt hier ebenfalls unterschiedliche Möglichkeiten der Einteilung, zum einen hinsichtlich der Differenzierung und Hormonabhängigkeit des gefundenen Gewebes und zum anderen hinsichtlich der Lokalisation.

Aufgrund der Differenzierung und Hormonabhängigkeit lässt sich die Endometriose in drei Gruppen einteilen: 1.) Hoch differenziertes Gewebe bestehend aus endometrioiden Drüsen und Stroma, welches sich großteils Zyklus abhängig verändert wie das Endometrium im Uterus (3). 2.) Die zweite Gruppe besitzt ein Drüsenepithel, welches unterschiedliche Grade der Differenzierung aufweist. Dieses Gewebe ist nicht hormonabhängig (3). 3.) Ebenfalls nicht von Hormonen abhängig ist die dritte Gruppe, allerdings besteht dieses Gewebe aus hoch differenziertem Drüsenepithel ohne eine spezifische Differenzierung in Richtung Endometrium, sondern es ähnelt dem Epithel der Tuben oder der Zervix (3).

Im kleinen Becken ist die Unterteilung der Erkrankung in vier unterschiedliche Bereiche möglich: 1.) Endometriose des Peritoneums, 2.) Endometriose der Ovarien, 3.) tiefe Endometriose in der Umgebung und auf den Ligamenten und 4.) Adenomyose (1).

1.4.4.1. Endometriose des Peritoneums

Bei einem Befall des Peritoneums durch Endometriose wird zwischen intra- und subperitoneal unterschieden (1). Intraperitoneale Herde bezeichnen Epithel und Stroma des Endometriums, die von Mesothel umgeben sind (1). Sind Endometrioseherde im Bindegewebe zu finden, handelt es sich um die subperitoneale

Form. Diese Herde wölben das Peritoneum bläschenartig vor und werden durch Mesothel bedeckt wodurch sich die Drüsen bei der zyklischen Aktivität der Erkrankung nur erweitern und nicht entleeren können (1).

1.4.4.2. Endometriose der Ovarien

Bei der ovariellen Endometriose finden sich meist zystische oberflächliche Veränderungen. In diesen befinden sich oft dunkle Blutreste durch die Menstruation, woher sich auch die Bezeichnung Schokoladenzyste ableitet (1,2). Sind die Tuben befallen, kann die Endometriose hier zu einem Verschluss führen und so eine Sterilität zur Folge haben (3). Bei Befall des interstitiellen Abschnitts der Tuben wird die Endometriose als Salpingitis isthmica nodosa bezeichnet (3). Dies bedeutet, dass diese Anteile der Eileiter durch Endometriumgewebe das von der Gebärmutter eingewachsen ist, verdickt und knotenförmig aufgetrieben sind (13).

1.4.4.3. Tiefe Endometriose

Als tiefe Endometriose werden Herde im kleinen Becken oder im Bereich der Bänder (Ligamentum sacrouterinum, Ligamentum latum, Ligamentum rotundum) bezeichnet (23). Diese Herde besitzen stark wachsende Tendenzen, unterliegen allerdings nur geringen zyklischen Veränderungen und bestehen meist aus endometriumartigen Drüsen und Stroma, sowie glatten und gestreiften Muskelzellen (1).

1.4.4.4. Adenomyose

Die Adenomyose bezeichnet Stroma und Endometriumdrüsen im Bereich des Myometriums (1). Meist tritt diese Erkrankung nicht alleine, sondern in Kombination mit anderen auf: a) zu 50% mit Leiomyomen, b) zu 11% mit Endometriose an einer anderen Lokalisation und c) zu 7% mit endometrioiden Polypen (21). Dysmenorrhoe eventuell auch in Kombination mit Hypermenorrhoe sind hier die vorherrschenden Symptome bei den betroffenen Patientinnen, aber auch asymptomatische Erkrankungen sind möglich (21).

Die histologische Diagnostik ist bei dieser Art des Endometriosebefalls nicht standardisiert, vor allem, weil sie stark abhängig von der Qualität des gewonnenen Materials bei der Laparoskopie ist (21). Um die Diagnose Adenomyose stellen zu

können, sollte jedenfalls in der glatten Muskulatur des Myometriums Drüsen und Stroma endometrioiden Ursprungs vorhanden sein (21).

In einer Studie zeigten Strehl und Kollegen*innen, dass ein Zusammenhang zwischen dem makroskopischen Bild und der Histologie der verschiedenen Endometrioseläsionen hinsichtlich ihrer Farbe und Aktivität besteht (24). Sie stellten die Hypothese auf, dass die Farbveränderungen von weiß über rot und braun zu schwarz eine Art Alterungsprozess der Herde darstellen und somit auch verschiedene Grade der hormonellen Aktivität und der Proliferation widerspiegeln (24).

1.4.5. Serummarker

Diese Möglichkeit der Diagnostik bzw. der Therapiekontrolle steht zurzeit noch nicht zur Verfügung. Allerdings wird intensiv daran geforscht einen Marker zu finden mit dem nicht invasiv, z.B. durch eine Blutabnahme, die Diagnose der Endometriose gestellt bzw. mit dem der Therapieerfolg kontrolliert, sowie Rezidive früh erkannt werden können (1).

Der einzige bisher besser untersuchte Serummarker ist CA 125, ein Membranglykoprotein (1). Bereits 1986 wurde durch Barbieri eine Korrelation zwischen Endometriose und erhöhtem CA 125-Spiegel festgestellt (1). Da dieser Marker aber bei vielen benignen gynäkologischen, sowie nicht-gynäkologischen Erkrankungen und auch in der Schwangerschaft erhöht ist, ist er zur Diagnose der Endometriose nicht geeignet (1).

2. Material und Methoden

Für diese Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche vor allem in den Datenbanken PubMed, MEDLINE und Google Scholar durchgeführt. Außerdem wurden relevante Lehrbücher zu den Themen Gynäkologie und Pharmakologie, vorrangig in Bezug auf die Endometriose und ihre Therapie herangezogen. Die Suche in den Datenbanken wurde in deutscher und englischer Sprache durchgeführt mit den Stichwörtern „endometriosis“, „epidemiology“, „etiology“, „classification“, „diagnosis“, „pathology“, „therapy“, „surgical therapy“, „pharmacotherapy“, „alternative therapy“ und „new therapy“, die daraus resultierenden Ergebnisse wurden danach auf ihre Relevanz überprüft.

3. Ergebnisse

Da die Endometriose ein sehr heterogenes Erkrankungsbild aufweist und die Symptome sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können, ist die Wahl der Therapie für jede Patientin, in Absprache mit ihr, individuell zu treffen. Vor allem bei Patientinnen mit ausgeprägten Beschwerden ist oft eine Kombination von medikamentösem und chirurgischem Therapieansatz notwendig.

3.1. Chirurgische Therapie

Die Therapieziele der chirurgischen Behandlung sind die Entfernung von Endometrioseläsionen, die Lösung von Adhäsionen, die Wiederherstellen der Funktion der Ovarien und der Tuben, sowie der Versuch des Wiederherstellens der Fruchtbarkeit und die Befreiung von Schmerzen (1,3).

Diese Ziele werden je nach den Bedürfnissen der Patientin individuell gewichtet. Besteht bei jungen Frauen oft noch ein Kinderwunsch, so ist die Wiederherstellung der Fertilität wichtig, wohingegen bei älteren Patientinnen oft die Schmerzfreiheit und damit Entfernung der Herde das primäre Ziel darstellt (1).

Die einzige Indikation für eine rein operative Therapie ohne zusätzliche pharmakologische Intervention ist eine stenosierende Ureterendometriose, wobei hier die Patientin keine Symptome zeigt und die Endometriose nur als Zufallsbefund entdeckt wurde (16,25).

Rezidive nach chirurgischer Therapie kommen in etwa 20 bis 50% der Fälle vor (1). Vor allem wenn die Herde nicht radikal und komplett entfernt werden konnten und eine schwere Form der Erkrankung vorliegt, sind höhere Rezidivraten zu erwarten (3). Eine vollständige Heilung ist möglich, kann jedoch nur bei einem schwachen Befall erreicht werden (3).

Der Goldstandard bei der operativen Therapie der Endometriose ist heutzutage die Laparoskopie. Laparotomien werden nur noch vereinzelt durchgeführt. Das postoperative Ergebnis dieser beiden Möglichkeiten stellt sich hinsichtlich der Schmerzreduktion sehr ähnlich dar (26). Die Laparoskopie ist dennoch zu bevorzugen, da diese Operationsmethode mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, einer schnelleren Erholung nach der Operation sowie einem besseren ästhetischen Ergebnis für die Patientin verbunden ist (26).

Für Patientinnen mit Dysmenorrhoe und abgeschlossener Familienplanung ist eine radikale Operation der Endometriose eine mögliche Empfehlung, hier handelt es sich um eine Hysterektomie, eine bilaterale Oophorektomie zusammen mit einer Entfernung aller Endometrioseimplantate (27). Wird nur eine alleinige Hysterektomie durchgeführt und die Eierstöcke in der Patientin belassen, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass nach der Operation erneut Schmerzen auftreten und somit ein weiterer Eingriff notwendig ist (27,28).

3.1.1. Laparoskopie

Die Diagnostik der Endometriose kann definitiv nur durch eine Laparoskopie mit histologischer Sicherung erfolgen. Zusätzlich wird bei den meisten Patientinnen im selben Eingriff versucht die Endometrioseherde zu entfernen. Ist der Befall jedoch zu ausgedehnt, z.B. bei großen Infiltrationen muss eine weitere Laparoskopie durchgeführt werden (1).

Die hierbei verwendeten Instrumente sind Scheren, Zangen und Laser und es wird auch häufig eine bipolare Koagulation eingesetzt (1). Um postoperative Verklebungen oder Verwachsungen zu verhindern, wird das Gewebe fast durchgehend mit Kochsalz-Lösung befeuchtet (1).

3.1.1.1. Endometriose des Peritoneums

Bei Befall des Peritoneums können oberflächlich liegenden Herde durch Koagulation, Vaporisierung oder Exzision entfernt werden (1). Bei tiefer gelegenen Herden ist die Entfernung mit einer Schere zu bevorzugen, da diese Herde mit dem Laser schwer erreichbar sind (1).

Wird bei der peritonealen Endometriose mit Koagulation gearbeitet, darf das umliegende gesunde Gewebe nicht zu stark erhitzt werden, da hier unbemerkt Schäden entstehen können (1).

Zusätzlich wurde von Vercellini et al. bei Patientinnen mit mildem bis moderaten Befall, die unter Schmerzen litten, eine sogenannte LUNA (Laparoscopic uterine nerve ablation) durchgeführt. Hierdurch konnte jedoch kein besseres postoperatives Ergebnis erzielt werden (29).

3.1.1.2. Endometriose des Ovars

Ovarielle Endometriose wird, abhängig von der Größe, chirurgisch unterschiedlich behandelt. Sind die Herde unter fünf Millimeter Durchmesser und an der Oberfläche lokalisiert, können diese wie beim oberflächlichen peritonealen Befall, koaguliert, vaporisiert oder exzidiert werden (1). Bei größeren Zysten sollte der*die Chirurg*in versuchen den Zystenbalg auszuschälen und eine Verletzung des restlichen gesunden Eierstocks möglichst vermeiden (1). Durch diese Entfernungsmethode soll im Vergleich zur thermischen Zerstörung mittels Ablation ein besseres Ergebnis hinsichtlich Schmerzen, Risiko für Rezidive und Schwangerschaften erzielt werden (30).

3.1.1.3. Tief infiltrierende Endometriose

Liegt bei der Patientin eine symptomatische tief infiltrierende Endometriose vor, ist bei der chirurgischen Therapie eine komplette Resektion der Herde im Gesunden anzustreben (31). Betrifft dies jüngere Patientinnen, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht, kann dieses Ziel oft nicht erreicht werden. Hinsichtlich des Kinderwunsches sollten in diesen Fällen der Uterus und die Ovarien möglichst erhalten bleiben was aber nur eine unvollständige Entfernung der Endometriose zu Folge hat (4).

Da der Befall bei tief infiltrierender Endometriose sehr groß sein kann, können sich verschiedene schwerwiegende Komplikationen bei der Operation dieser Herde ergeben: i) Anastomoseninsuffizienz (vor allem bei Rektumsegmentresektionen); ii) Fisteln bzw. rektale Dysfunktion; iii) Blasenatonie und damit verbundener dauerhafter Selbstkatheterismus; iv) spontane Darmperforation und Ileus (4,32–36).

Eine Hysterektomie inklusive der Entfernung der Endometrioseläsionen sollte nur bei abgeschlossener Familienplanung und vergeblicher medikamentöser Therapie durchgeführt werden (26).

3.1.1.4. Adenomyosis uteri

Diese Art des Befalls bedarf einer ähnlichen chirurgischen Therapie wie die TIE.

Ist bei der Patientin kein Kinderwunsch mehr vorhanden, ist eine Hysterektomie anzustreben (37). Zusätzlich hierzu sollte jedoch auch eine laparoskopische Entfernung der Herde im Peritoneum durchgeführt werden (4).

Bei Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung sollte versucht werden, ähnlich wie bei der operativen Behandlung der TIE, den Uterus und die Ovarien zu erhalten (4).

3.2. Pharmakologische Therapie

Grundsätzlich kann eine pharmakologische Therapie eine Ausheilung der Endometriose nicht bewirken (13). Die medikamentöse Behandlung ist, gleich wie die chirurgische, individuell auf jede Patientin abzustimmen und ihren Bedürfnissen, wie zum Beispiel Schmerzfreiheit oder vorhandenem Kinderwunsch, anzupassen. Oft werden pharmakologische und chirurgische Therapiemöglichkeiten kombiniert. Dies ist vorwiegend bei jüngeren Patientinnen mit Beschwerden, die durch die Erkrankung verursacht sind, der Fall (3). Bei diesen Betroffenen steht die möglichst komplette Entfernung der Läsionen und der Versuch das Auftreten und das Wachstum neuer Herde zu unterdrücken im Vordergrund (3). Rezidive sind auch bei einer Kombinationstherapie sehr wahrscheinlich, da die Ovarialfunktion meist erhalten bleibt (3).

3.2.1. Analgetika

Die Anwendung von Analgetika ist bei der Endometriose weit verbreitet, vor allem wenn Dysmenorrhoe das Hauptsymptom der Patientin ist (3). Dennoch liegen hierzu keine Empfehlungen vor, insbesondere im Bezug darauf welches Präparat zu bevorzugen ist (38).

Eine rein symptomatische Behandlung mit Prostaglandin-Synthese-Hemmern ist hier oft schon hilfreich, dabei sollte der Einnahmebeginn der NSARs (Nichtsteroidale anti-inflammatorische Substanzen) bereits zwei Tage vor dem erwarteten Menstruationsbeginn und somit vor Beginn der Schmerzen liegen (1,13). Die Wahl des anzuwendenden Präparats ist für jede Patientin, u.a. bezüglich Beschwerden, Interaktionen, Nebenwirkungsprofil etc. individuell zu treffen (1).

Mehrere Forschungsgruppen berichten, dass COX-2 eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Endometriose spielt, da eine Überexpression von COX-2 in Endometrioseläsionen und auch eutopischem Endometrium von betroffenen Frauen gefunden wurde im Vergleich zu Kontrollen (39–42). Laut Studien kann daher auch die

Anwendung von Cyclooxygenase-2-Hemmern (zum Beispiel Celecoxib, Rofecoxib) erfolgreich sein (13,43). Diese würden den Vorteil bieten, dass sie weniger gastrointestinale Nebenwirkungen haben und gleichzeitig wirken sie sich positiv auf die durch Endometriose ausgelösten Schmerzen aus und haben einen antiproliferativen Effekt (44). In einer Studie von Collebis und Kollegen*innen wurde die Wirkung von 25mg Rofecoxib täglich über 6 Monaten mit der eines Placebos verglichen, das Ergebnis war eine deutliche Schmerzreduktion bei der Patientinnengruppe mit COX-2-Hemmer Therapie (45).

3.2.2. Hormonelle Therapie

Endometriose ist eine Erkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter, die sich durch eine Schwangerschaft positiv beeinflussen lässt. Dementsprechend wurde festgestellt, dass die Grundlage der endokrinen Therapie in der Unterdrückung der periodischen Ovarialfunktion liegt (1,13). Somit führt die hormonelle Behandlung der Endometriose zu einem Schwund des endometrialen Gewebes und dadurch zu einer Verringerung der Beschwerden der Patientin (1). Das endokrine Therapieschemata kann 3 unterschiedlichen Strategien folgen: 1) neoadjuvant; 2) adjuvant oder 3) bei Auftreten von Rezidiven (25).

3.2.2.1. GnRH-Analoga

Häufig werden GnRH-Analoga als Mittel der 1. Wahl zur Behandlung der Endometriose verwendet, obwohl sie, bezogen auf ihre Wirksamkeit, den Gestagenen gleichwertig sind (13). Von manchen Autoren*innen werden sie jedoch nur als Therapie der 2. Wahl beschrieben, wenn Gestagene oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen unwirksam sind, von der Patientin nicht toleriert werden oder Kontraindikationen dagegen bestehen (46). Ein weiteres Argument um die GnRH-Analoga erst als 2. Wahl einzusetzen sind die höheren Kosten und die Präferenz vieler Patientinnen für eine orale Behandlung der Endometriose (47).

GnRH-Analoga wirken an den GnRH-Rezeptoren der Adenohypophyse und sorgen dort für eine Blockade, wodurch die LH- und FSH-Freisetzung gestoppt wird (1). Es kann keine Eizelle im Ovar reifen und die Östradiolproduktion fällt auf einen Wert der normalerweise nur peri- oder auch postmenopausal erreicht wird ab (1). Durch die

Abwesenheit von Östrogen im Ovar kommt es zu einer Atrophie des Endometriums wie auch der Endometrioseherde, was eine positive Auswirkung auf die Progression der Erkrankung hat (1).

GnRH-Analoga können aufgrund ihres schnellen Abbaus über den Gastrointestinaltrakt nicht oral verabreicht werden, weshalb es sich bei den am Markt befindlichen Präparaten um Depotimplantate, Depotinjektionen oder Nasensprays handelt (1). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der verschiedenen GnRH-Analoga, die bei der Therapie der Endometriose zum Einsatz kommen.

Zu Beginn der Einnahme entsteht ein sogenannter Flare-up-Effekt. Das bedeutet dass es zu einem kurzfristigen Anstieg der Gonadotropinwerte und des Östradiolspiegels kommt bevor diese wie vorgesehen absinken (1).

Bessert sich die Schmerzsymptomatik der Patientin nicht, sollte die Behandlung über 6 Monate andauern und eine Kombination mit einem „add-back“-Präparat erfolgen. Unter einer „add-back“-Therapie versteht man die zusätzliche Gabe von Gestagen, einem Östrogen-Gestagen-Präparat oder von Tibolon. Teilweise werden GnRH-Analoga auch mit nicht steroidalen Substanzen wie Kalzium oder Bisphosphonaten kombiniert (13,48).

In einer Studie von Leo et al. aus dem Jahr 2019 konnte gezeigt werden, dass trotz „add-back“-Therapie die Knochendichtewerte im Lumbalwirbelbereich um etwa 3,5% abnahmen, was aber im Vergleich ein geringerer Verlust war als in Studien mit GnRH-Analoga ohne „add-back“-Therapie, hier kam es zu Verringerungen im Bereich von 4-8% der Knochendichte (49).

Vor einer Behandlung mit einer assistierten Reproduktionstechnik sollten GnRH-Analoga nur 3 bis 6 Monate verabreicht werden (50).

Bei einer länger andauernden Behandlung mit GnRH-Analoga können durch den Geschlechtshormontzug Hitzewallungen mit Schweißausbrüchen, Verlust der Libido und Impotenz auftreten (51). Weitere Nebenwirkungen sind psychische Veränderungen, Hypogonadismus und Knochenmasseverringerng (51).

Da durch eine länger andauernde Anwendung ein Entzug der Geschlechtshormone auftritt sind nachgewiesene Hormonunempfindlichkeit, chirurgische Kastration, sowie Schwangerschaft und Stillzeit Kontraindikationen (51). Aufgrund der Möglichkeit eines Verlust der Knochenmasse, sind GnRH-Analoga zudem bei Patientinnen mit Osteoporose kontraindiziert (51).

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten zur Endometriose-Therapie verwendeten GnRH-Analoga

| Wirkstoff | Handelsname (Ö) | Dosierung & Verabreichung | zusätzliche Informationen |
|-------------|---|--|--|
| Buserelin | Suprecur 0,15mg | 3x/Tag jeweils 1 Sprühstoß pro Nasenloch | Gleichmäßiger Abstand zwischen den Anwendungen von 8h, Dauer von 6-9 Monaten |
| Goserelin | Zoladex Depot 3,6mg | 1x/28 Tage s.c. in der vorderen Bauchwand unterhalb Nabellinie | Therapiedauer max. 6 Monate |
| | Zoladex Depot 10,8mg | 1x/3 Monate s.c. in der vorderen Bauchwand | Therapiedauer max. 6 Monate (2 Implantate) |
| Triptorelin | Decapeptyl Depot | 1x/28 Tage s.c. oder tief i.m. | Nicht i.v. oder i.a. Therapiedauer max. 6 Monate, wenn Suppression der ovariellen Hormonbildung nötig |
| Leuprorelin | Enantone-Gyn Monats-Depot-Zweikammerspritze | 1x/ Monat s.c. | Wenn Suppression der ovariellen Hormonbildung nötig, bis max. 6 Monate, mit add-back (5 mg Norethisteronacetat & 1000 mg Calcium je 1x tgl.) bis max. 1 Jahr |

Quelle: In Anlehnung an Table 2 in (47)

3.2.2.2. Gestagene

Gestagene gibt es in zwei Formen, in der physiologischen und in der synthetisch hergestellten Variante. Der Unterschied dabei liegt in der Wirksamkeit und in der Plasmahalbwertszeit. Bei der physiologischen Form sind sowohl Wirksamkeit als auch Plasmahalbwertszeit bei oraler Gabe sehr niedrig. Daher wird das physiologische Progesteron per oral als Medikament nicht eingesetzt (52).

Der Körper produziert das Gestagen Progesteron durch den Gelbkörper in der zweiten Zyklushälfte selbst (52). Dies führt dazu, dass der Hypothalamus die Häufigkeit der Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) -Freisetzung erniedrigt und gleichzeitig die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse hemmt (52). Das Progesteron selbst wirkt auch direkt am Endometrium und hemmt dort das Wachstum womit es einen Gegenspieler des Östrogens darstellt, das das Wachstum fördert (52). So wandelt sich das Endometrium zu einem sekretorischen Gewebe um, das Sekret, welches von der Zervix produziert wird, nimmt an Zähigkeit zu und es kommt generell zu einer erschwerten Zugänglichkeit des Uterus über die Zervix (52). Tritt bei einer Frau keine Schwangerschaft ein, so führt die physiologische Degeneration des Gelbkörpers und der damit sinkende Progesteronspiegel zur Menstruationsblutung (52).

Außerhalb der Geschlechtsorgane führt Progesteron zu einigen metabolischen Vorgängen, die allerdings nur sehr dezent vorhanden sind (52). Die als Arzneimittel eingesetzten, synthetisch hergestellten Gestagene leiten sich vom Progesteron oder vom Nortestosteron ab (52).

Generell stellen die synthetischen Gestagene als Medikamente eine gut untersuchte und wirksame Therapie zur Behandlung der Endometriose dar, insbesondere zur Schmerzreduktion und zur Langzeitbehandlung mit einer niedrigen Dosierung (53). In Tabelle 2 ist eine Übersicht der verschiedenen Gestagene, die bei der Therapie der Endometriose zum Einsatz kommen, dargestellt. Rezidive sind bei dieser Behandlungsart sehr wahrscheinlich, obwohl die durch die Erkrankung verursachten Symptome sonst gut verringert werden (53).

Die Vorteile dieser Arzneimittelgruppe sind, dass sie gut verträglich sind und das Nebenwirkungen durch eine zusätzliche Östrogengabe vermieden werden können (53). Zusätzlich erhöhen die Gestagenpräparate das Thromboserisiko der

Patientinnen nicht signifikant, im Gegensatz zu den Östrogen-Gestagen-Kombinationen (54).

Eingesetzt werden die oral verabreichten Gestagene in niedriger Dosis, zwischen 5 und 20 mg pro Tag (53). Daraus ergibt sich, aufgrund der andauernden Gestagenverabreichung, dass es zu niedrigen Östrogenspiegeln kommt, welche zu Blutungsveränderungen wie Schmier- oder Zwischenblutungen führen (53). Um diese Nebenwirkungen zu verhindern stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung, entweder eine Dosiserhöhung des Gestagens oder die zusätzliche Gabe eines Östrogens (53). Gestagene sollten eingesetzt werden, wenn die Patientin auf Östrogen-Gestagen-Kombinationen nicht anspricht oder eine Unverträglichkeit beziehungsweise Kontraindikation bezüglich diesen besteht, sowie bei Frauen mit Dyspareunie oder tiefen Läsionen (54–56).

Bei der Depotverabreichung von zum Beispiel Medroxyprogesteron acetat sollte eine strenge Indikationsstellung erfolgen, da es nach einer solchen Verabreichung über einen längeren Zeitraum, Monate bis Jahre, zu einer Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse kommen und somit die Fertilität stark beeinträchtigt sein kann (57).

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Gestagenen sind die Blutungsveränderungen (53). Neuere Studien geben allerdings Hinweise auf ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei Gestagenverabreichung in der Postmenopause (52). Eine weitere häufige Nebenwirkung vor allem bei der Verwendung von Nortesteronderivaten ist eine Androgenisierung und Gewichtszunahme (52).

Interaktionen können entstehen, wenn Gestagene gemeinsam mit anderen Arzneimitteln, welche eine Enzyminduktion in der Leber bewirken, verabreicht werden, es kommt in der Folge zu einer Beschleunigung des Abbaus und einer Wirkungsverkürzung des Progesterons (51,52). Beispiele hierfür wären Barbiturate, Rifampicin, Griseofulvin, Phenytoin oder Carbamazepin (51,52).

Zusätzlich kann der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin bei einer Gestagenbehandlung erhöht sein (58).

Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mittels Gestagen mit androgenen oder antiandrogenen Eigenschaften dar, da es möglich ist, dass die geschlechtliche Entwicklung des Embryos beeinflusst werden kann (52). Bei Lebererkrankungen sollte auch von einer Therapie mit Gestagenen abgesehen werden, da die Metabolisierung zum größten Teil in der Leber erfolgt (51).

Kontraindiziert sind Gestagene zudem bei Vorhandensein von thromboembolischen Erkrankungen, sowie bei Tumoren, die progesteronabhängig sind (52,58).

Ein sehr häufig verabreichtes Gestagen-Präparat ist Dienogest, welches ein Progesteron der 4. Generation zur oralen Einnahme ist, es zeigt durch Modulation der Produktion und des Metabolismus der Prostaglandine anti-ovulatorische Aktivität sowie direkte antiproliferative und entzündungshemmende Wirkungen auf ektopische Endometriosezellen und entzündungshemmende Wirkungen (59).

Wichtig ist bei der Behandlung mit Dienogest-hältigen Präparaten, dass zusätzlich eine kontrazeptive Maßnahme, wie z.B. eine mechanische Verhütungsmethode (Kondom, Femidom, Diaphragma, etc.), verwendet wird, da Dienogest als Monotherapie nicht als Kontrazeptivum zugelassen ist.

In einer Studie von Klipping und Kollegen*innen konnte nachgewiesen werden, dass eine Dienogest-Monotherapie mit Dosen von 2 mg bzw. 3 mg täglich, die Ovulation bei allen Studienteilnehmerinnen komplett unterdrückte (60). Nach Beendigung der Einnahme des Präparats kam es bei den Patientinnen bereits nach kurzer Zeit wieder zu einem normalen Eisprung und somit zu einer normalen Fertilität (60).

Zusätzlich konnte die Arbeitsgruppe um Strowitzki in einer Studie belegen, dass es bei täglicher Einnahme von 2 mg Dienogest über 24 Wochen zu keiner Abnahme der Knochendichte in den Lumbalwirbeln kam. Dies zeigte einen Vorteil gegenüber der Therapie mit einem GnRH-Analagon bei denen diese Auswirkung durchaus beobachtet wurde (61).

Bei der Therapie der rektosigmoidalen Endometriose wurde festgestellt, dass eine Behandlung mit 2 mg Dienogest täglich über 36 Monate laut Barra et al. einen guten Behandlungserfolg hatte, da es zu einer signifikanten Reduktion der Dysmenorrhoe, des chronischen Bauchschmerzes, der Dyspareunie und der Dyschezie führte (62). Auch Casper stellte in einer Studie fest, dass Progesteron-Monotherapie bei rektovaginaler und extragenitaler Endometriose als Therapie der 1. Wahl verabreicht werden sollte, da dies zu besseren Ergebnissen als eine Östrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung führt (63).

Römer führte über 60 Monate eine Langzeitstudie mit 2 mg Dienogest täglich durch, wobei er feststellte, dass die Patientinnenzufriedenheit mit der Therapie sehr hoch war, da es zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik kam (64).

Zusammenfassend ist die Empfehlung Endometriosepatientinnen unter Dienogest-Langzeittherapie mindestens einmal pro Jahr zu untersuchen um die Entwicklung

individueller Risikofaktoren oder Nebenwirkungen, sowie Vergrößerung der Läsionen bei tief infiltrierender Endometriose ohne klinische Symptomverschlechterung möglichst früh zu erkennen (62,64).

Sonderform der Gestagentherapie – intrauterin Gestagen-freisetzende Spirale

Diese Art der Behandlung erfolgt als off-label-use, da die Levonorgestrel-freisetzende Spirale für die Therapie der Endometriose nicht zugelassen ist (1). Diese Art der Behandlung soll laut European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) eine sehr gute Wirksamkeit bei Endometriose, auch bei der tief infiltrierenden Form, aufweisen (13).

Nach Einsetzen einer intrauterin gestagenfreisetzenden Spirale kommt es bei den meisten Patientinnen zu einer Reduktion oder zum Ausbleiben der Menstruation und nachdem anfangs der Eisprung verhindert wird kommt es nach einigen Monaten wieder zu einer normalen Ovulation (54).

Vor allem kann diese Behandlung bei der Adenomyosis uteri und damit verbundener Hypermenorrhoe als Alternative zur systemischen Gestagenverabreichung verwendet werden (65). Allerdings können mit der Levonorgestrel-freisetzenden Spirale meist nur niedrige systemische Gestagenspiegel erreicht werden wodurch keine Wirkung auf die endogene Östrogenproduktion erzielt wird und der Behandlungserfolg daher bei externer Endometriose oft nicht zufriedenstellend ist (65).

Diese Therapieart sollte bei Patientinnen eingesetzt werden, welche keine Schwangerschaft planen und deren Hauptsymptom die Dysmenorrhoe ist, sowie bei Patientinnen bei denen keine systemischen Gestagene verabreicht werden können (66).

Die Nebenwirkungen, wie zum Beispiel erhöhtes Thromboembolierisiko, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit und Libidoveränderungen, sind bei dieser Form der Therapie ähnlich wie bei der oralen Gestagenbehandlung (58). Wobei Lidegaard et al. in ihrer Studie von 2001-2010 zeigten, dass das Risiko für thromboembolische Ereignisse durch die intrauterin Gestagen-freisetzende Spirale nicht signifikant erhöht wird (67).

Manche Antibiotika und Antiepileptika können die Wirkung herabsetzen, dies erfolgt über denselben Mechanismus wie bei der oben genannten Gestagentherapie (58). Ebenfalls ergeben sich daraus die Kontraindikationen, welche hormonabhängige

Tumore, thromboembolische Erkrankungen, schwerer Diabetes mellitus, schwere Leberfunktionsstörungen und Schwangerschaft sind (58).

Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten zur Endometriose-Therapie verwendeten Gestagene (Arzneimittel die nicht für die Therapie der Endometriose zugelassen sind (Off-label-use) sind kursiv dargestellt)

| Wirkstoff | Handelsname (Ö) | Dosierung & Verabreichung | zusätzliche Informationen |
|----------------------------------|---|------------------------------------|--|
| Medroxy-progesteron acetat (MPA) | Prodafem 5mg | 3x/ Tag 10 mg p.o. | 90 aufeinanderfolgende Tage, Beginn mit 1. Zyklustag |
| | <i>Depocon 150mg</i> | <i>150 mg i.m.</i> | <i>Alle 3 Monate, nicht i.v. oder s.c., Off-label-use</i> |
| | <i>Sayana 104mg/0,65ml</i> | <i>104 mg/0,65 ml s.c.</i> | <i>Alle 13 Wochen, Off-label-use</i> |
| Lynestrenol | Orgametril 5mg | 1-2x/ Tag 5 mg p.o. | Über min. 6 Monate täglich |
| Dienogest | Metrisa 2mg; Visanne 2mg; Zafrilla 2mg; Endovelle 2mg | 1x/ Tag 2 mg p.o. | Täglich etwa zur selben Zeit, bis max. 15 Monate; Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen notwendig |
| Desogestrel | <i>Cerazette 75µg; Desirett 75µg; Desofemone 75µg; Moniq Gynial mono 75µg; Tangolita 75µg</i> | <i>1x/ Tag 75 µg p.o.</i> | <i>Täglich etwa zur selben Zeit; v.a. für Patientinnen, die keine Östrogen-Gestagen-Kombination nehmen wollen, bzw. bei KI gegen Östrogen, Off-label-use</i> |
| Etonogestrel | <i>Implanon 68mg</i> | <i>1x/ 3 Jahre s.c. am Oberarm</i> | <i>Off-label-use, ähnliche Wirkung wie MPA</i> |
| Levonorgestrel | <i>Jaydess 13,5mg</i> | <i>Alle 3 Jahre intrauterin</i> | <i>Off-label-use</i> |
| | <i>Kyleena 19,5mg</i> | <i>Alle 5 Jahre intrauterin</i> | <i>Off-label-use</i> |
| | <i>Levosert 20µg/24h</i> | | <i>Off-label-use; v.a. für Patientinnen mit Hypermenorrhoe</i> |
| | <i>Mirena 20 µg/24 h</i> | | <i>Off-label-use; v.a. für Patientinnen mit Dysmenorrhoe & ohne Kinderwunsch</i> |

Quelle: In Anlehnung an Table 2 in (47)

3.2.2.3. Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Diese Art der Behandlung der Endometriose wird häufig auch gleichzeitig als Kontrazeptionsmethode angewandt. Die verschiedenen Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Dosierung des Östrogens beziehungsweise des Progesterons. Der Gestagenanteil der Präparate besteht aus einem synthetisch hergestellten Gestagen und das eingesetzte Östrogen ist meist Ethinylestradiol (52). In Tabelle 3 sind die verschiedenen Kombinationspräparate zusammengefasst. Entweder bleiben beide Substanzen über die gesamte Einnahme konstant gleichdosiert (Einphasenpräparate) oder die Dosierung ändert sich zyklusabhängig an den physiologischen Hormonhaushalt angepasst (Zwei- bzw. Dreiphasenpräparate) (52). Die Hauptwirkung ist die Hemmung der Freisetzung von Gonadotropinen auf der Hypothalamus- und Hypophysenebene (52).

Durch die enthaltenen Östrogene wird die Freisetzung von FSH während der Follikelphase des Zyklus gehemmt wodurch es zu einer Störung der Entwicklung der Follikel kommt. Die Gestagene wiederum hemmen die LH-Freisetzung und unterdrücken so den LH-Anstieg in der Mitte des Zyklus. Durch die Kombination beider Hormonklassen kommt es somit zu einer Verhinderung des Follikelsprungs, weshalb diese Präparate auch als Ovulationshemmer bezeichnet werden (52). Weitere Wirkungen dieser Medikamentengruppe sind ein verändertes Zervikalsekret, um Samenzellen den Aufstieg zu erschweren, Endometriumveränderungen, um die Einnistung zu verhindern und erschweren den Transport der Eizelle in den Eileitern (52). Das Ziel der Dauertherapie mit diesen Präparaten ist eine Nekrobiose mit einem möglichen Abbau der Endometrioseherde (1).

Abgegeben werden die Östrogen-Gestagen-Kombinationen, egal ob Ein- oder Mehrphasen-Präparate, oft in 28-Tage-Packungen, wobei nur die ersten 21 Tabletten einen Wirkstoff enthalten und die letzten 7 wirkstofffrei sind, um ein hormonfreies Intervall zu erhalten (52).

Bezüglich der Präparatwahl ist zu sagen, dass man bei dieser Art der Therapie eine Kombination wählen sollte, bei der das Östrogen möglichst niedrig dosiert ist um eine gute Balance zwischen Unterdrückung der Endometrioseläsionen und niedrigem Thromboembolierisiko zu finden (54). Empfohlen wird eine Östrogen-Gestagen-Kombination mit einem Gestagen der zweiten Generation, sowie mit einer möglichst geringen Östrogendosis (54). Andererseits zeigten Ziller und Kollegen*innen in einer

Studie von 2014, dass das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis gleich bleibt, egal ob die Kombination, ein Gestagen der zweiten, zum Beispiel Levonorgestrel, der dritten oder der vierten Generation enthält (68).

Da bei dieser Art der Behandlung zwei Wirkstoffe verwendet werden, ist es meist nicht möglich die Nebenwirkung einer der beiden Substanzen zu zuordnen (51). Wichtig ist zu nennen, das bei Einnahme hormoneller Verhütungsmittel das kardiovaskuläre Todesrisiko 2-5x höher wird, dies wird zusätzlich auch noch durch Faktoren wie Rauchen oder genetische Disposition für Thrombosen negativ beeinflusst (51).

Häufig auftretende unerwünschte Wirkungen sind Nervosität, Reizbarkeit, Depression, Kopfschmerzen, Blutdruckerhöhung, Wasserretention, Gewichtszunahme, Übelkeit, Erbrechen, verschlechterte Glukosetoleranz (bei familiärer diabetischer Vorgeschichte), Hyperlipidämie, Menstruationsstörungen, Uterushypoplasie, Brustvergrößerung, Laktationshemmung, Pigmentierung, Talgproduktionshemmung, Virilisierung, Seborrhoe, Akne, verstärkter Haarausfall, Sehstörungen und Akkommodationsstörungen (51).

Wie bei den Gestagenpräparaten wird auch bei diesen Arzneimitteln der Abbau durch Enzyminduktoren der Leber, wie zum Beispiel durch Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin, Chlorcyclizin, Phenylbutazon und Ampicillin, beschleunigt (51).

Östrogen-Gestagen-Kombinationen sind bei Schwangerschaft, vorausgehenden zerebralen, retinalen oder koronaren Gefäßerkrankungen, fixierter Hypertonie, Leberfunktionseinschränkung, Mamma- oder Korpuskarzinom, hormonabhängigen Tumoren, nicht abgeklärten Genitalblutungen und insulinabhängigem Diabetes mellitus absolut kontraindiziert (51).

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten zur Endometriose-Therapie verwendeten Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Arzneimittel, die nicht für die Therapie der Endometriose zugelassen sind (Off-label-use) sind kursiv dargestellt)

| Wirkstoff | Handelsname (Ö) | Dosierung & Verabreichung | zusätzliche Informationen |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Chlormadinon / Ethinylestradiol | <i>Belara</i> 0,03mg/2mg; <i>Balanca</i> 0,03mg/2mg; <i>Beatrice</i> 0,03mg/2mg | 1x/ Tag 0,03mg/2mg p.o. | An 21 aufeinanderfolgenden Tagen, danach 7 Tage Pause |
| Drospirenon / Ethinylestradiol | <i>Aliane</i> 0,02mg/3mg; <i>Daylina</i> 0,02mg/3mg; <i>Drospifem</i> 0,02mg/3mg | 1x/ Tag 0,02mg/3mg p.o. | An 21 aufeinanderfolgenden Tagen, danach 7 Tage Pause |
| Desogestrel / Ethinylestradiol | <i>Desofemine</i> 20µg/150µg | 1x/ Tag 20µg/150µg p.o. | An 21 aufeinanderfolgenden Tagen, danach 7 Tage Pause |
| | <i>Liberel</i> 0,15mg/0,03mg | 1x/ Tag 0,15mg/0,03mg p.o. | |
| Dienogest / Ethinylestradiol | <i>Bonisara</i> 0,03mg/2mg; <i>Dienorette</i> 0,03mg/2mg; <i>Larissa</i> 0,03mg/2mg | 1x/ Tag 0,03mg/2mg p.o. | An 21 aufeinanderfolgenden Tagen, danach 7 Tage Pause |
| | <i>Valette Dragees</i> | 1x/ Tag p.o. | |
| Gestoden / Ethinylestradiol | <i>Harmonette</i> 75µg/20µg; <i>Lenea</i> 75µg/20µg | 1x/ Tag 75µg/20µg p.o. | An 21 aufeinanderfolgenden Tagen, danach 7 Tage Pause |
| | <i>Minesse</i> 60µg/15µg | 1x/ Tag 60µg/15µg p.o. | Täglich etwa zur selben Zeit |
| Levonorgestrel / Ethinylestradiol | <i>Erlidona</i> 100µg/20µg | 1x/ Tag 100µg/20µg p.o. | Täglich etwa zur selben Zeit |
| | <i>Levostrol</i> 150µg/30µg | 1x / Tag 150µg/30µg p.o. | An 21 aufeinanderfolgenden Tagen, danach 7 Tage Pause |
| | <i>Microgynon 30</i> | 1x/ Tag p.o. | |
| Etonogestrel / Ethinylestradiol | <i>GinoRing</i> Vaginalring 0,120mg/0,015mg pro 24 Stunden | 1x/ 3 Wochen intravaginal | Für 3 Wochen durchgehend anwendbar, danach 1 Woche Pause |
| Norelgestromin / Ethinylestradiol | <i>EVRA</i> 203µg/24 Stunden + 33,9µg/24 Stunden | 1x an Tag 8 und Tag 15 des Zyklus Pflasterwechsel | Ab Tag 22 keine Verabreichung, max. 7 Tage pflasterfreies Intervall |

Quelle: In Anlehnung an Table 2 in (47)

3.2.2.4. Aromatasehemmer

Durch Einnahme von Aromatase-Inhibitoren wird die endogene Östrogensynthese durch die Blockade der Umwandlung von Testosteron zu Östradiol gehemmt (13,52). Durch diese Hemmung kommt es zu einer Reduktion des Östradiolwertes und somit zu einer Stimulation der Gonadotropinproduktion in der Hypophyse (13).

Ebert und Mitarbeiter*innen beschreiben in ihrer Publikation aus dem Jahr 2003, dass eine Überexpression der Aromatase in Endometriosegewebe gefunden wurde und diese zu einer erhöhten lokalen Östrogenbiosynthese führt (43). Durch diese gesteigerte Synthese und eine zelluläre Hochregulation der Cyclooxygenase-2 kommt es zu einer Stimulation der Prostaglandin-E₂-Produktion (43). Somit kommt es zu einer Art gegenseitigem positiven Feedbackmechanismus zwischen diesen beiden Systemen (43).

Zusätzlich führt ein Mangel an 17 β -Hydroxysteroid-dehydrogenase Typ-II zu einer Erschwerung der lokalen Umwandlung von Östradiol zu Östrogen (43). Als Ergebnis zeigt sich eine erhöhte lokale Konzentration an Östradiol und Prostaglandin E₂. Diese gesteigerten Werte sind häufig mit Zellproliferation, Migration, Angiogenese, Apoptoseresistenz und Zellproliferation verknüpft (43).

Laut dem vorher beschriebenen Modell könnte eine Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren eine wirksame Therapie darstellen, da es sich bei Endometriose-Patientinnen aber oft um Frauen mit noch nicht beendeter Familienplanung bzw. offenem Kinderwunsch handelt, könnte dies ein Problem darstellen (43). Allerdings sollten Aromatase-Inhibitoren nicht als Monotherapie verabreicht werden, sondern mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen, Progesteron oder GnRH-Analoga kombiniert werden, da sonst die Gefahr einer unerwünschten Entwicklung von Eierstockzysten besteht (47). Eine Monotherapie mit Aromatase-Inhibitoren bei Frauen im gebärfähigen Alter würde nämlich zu einem erhöhten Spiegel an follikelstimulierenden Hormon (FSH) führen und somit zu einer sogenannten Superovulation, wodurch aufgrund des anfänglichen FSH-Anstiegs Eierstockzysten gebildet werden (69). Zur Therapie der Endometriose könnten Aromatase-Inhibitoren der 3. Generation, wie Anastrozol oder Exemestan, eingesetzt werden, da diese für das Aromataseenzym spezifischer sind und weniger Nebenwirkungen aufweisen (70,71).

Spezifische Aromatase-Inhibitoren wurden bis jetzt nur in Studien verwendet um ihr Potential als Therapie der Endometriose zu erforschen (43). Momentan sind sie nur zur Behandlung des postmenopausalen Mammakarzinoms zugelassen (43).

Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Müdigkeit und Schlaflosigkeit werden durch den gesenkten Östrogenspiegel verursacht (52). Unerwünschte Wirkungen die zudem unter einer Therapie mit Aromatase-Inhibitoren auftreten können sind Benommenheit, Schwindel, Übelkeit, Ataxie und Hauterscheinungen (52). Bei einer Verwendung von Anastrozol steigt das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose (51).

Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen stellen die Kontraindikationen für eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren dar, da die Metabolisierung dieser Präparate in der Leber erfolgt und die Elimination über die Nieren (51).

Interaktionen gibt es durch CYP3A4, welches zum Beispiel durch Rifampicin induziert wird und somit zu einer Senkung des Plasmawertes und der Wirksamkeit von Exemestan führt (72).

3.2.2.5. Danazol

Danazol ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der Steroide, welches dem 17α -Ethinyltestosteron, einem synthetisch hergestellten Androgen, ähnlich ist (1). Wie genau Danazol wirkt ist nicht bekannt (1). Es kommt im Serum zu einer Verdrängung des Testosteron und des Östradiols vom steroidhormonbindenden Globulin (SHBG), zudem hat es eine direkte Auswirkung auf die Leber, hier wird die SHBG-Produktion verringert wodurch sich eine Erhöhung der freien Testosteronkonzentration im Serum ergibt (1). Weitere Wirkungen hat Danazol an den Nebennieren und den Ovarien, dort zeigt sich eine Hemmung der Steroidsynthese (1). Zusätzlich kommt es zu einer Behinderung des mittelzyklischen LH- und FSH-Gipfels. Außerdem verringert Danazol die basalen LH- und FSH-Werte (1) was eine Verringerung der Östradiol- und Progesteronwerte in der Peripherie, sowie eine Verringerung der Schmerzen zur Folge hat (1,27). Für die Therapie der Endometriose heißt das, dass es aufgrund der fehlenden zyklischen Östradiol- und Progesteronausschüttung zu einer vorübergehenden Atrophie des Endometriums und der Endometrioseläsionen, kommt (1).

Danazol zeigt zusätzlich eine immunmodulatorische Wirkung indem es die T-Zell vermittelte Aktivierung der B-Zellen, und auch die folgende IgG (Immunglobulin G) - Produktion durch die B-Zellen verringert (1).

Die therapeutisch notwendige Dosis zur Behandlung der Endometriose liegt bei mindestens 600 mg täglich. Bei Therapiebeginn wird häufig mit einer höheren Danazolkonzentration (800 mg täglich) begonnen die nach Einsetzen einer Amenorrhoe auf 600 mg zu reduziert wird (1). Die Anwendungsdauer liegt durchschnittlich bei 4-6 Monaten kann aber bei Patientinnen mit ausgedehnter Erkrankung auf bis zu 9 Monate verlängert werden (1). Danazol selbst bewirkt keine Ovulationshemmung, weshalb Frauen ohne Kinderwunsch zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen erhalten sollten (1).

Die Nebenwirkungen lassen sich vor allem von den androgenen und anabolen Eigenschaften ableiten, wie zum Beispiel Akne, Hirsutismus, Gewichtszunahme, Depression, Ödeme, Veränderung von Leber- und Fettstoffwechsel (1,27). In der Schwangerschaft sollte Danazol nicht eingesetzt werden, da es die Plazentaschranke überwinden kann und zu einer Virilisierung weiblicher Feten führen würde (27).

Danazol stellt eine bewährte und effektive Therapie der Endometriose dar, wird aber heutzutage aufgrund der starken Nebenwirkungen kaum mehr verwendet (1,27,47).

Danazol wird ebenfalls durch das CYP3A4-Enzym metabolisiert, was zu Interaktionen mit Induktoren dieses Enzyms, wie etwa Carbamazepin, Johanniskraut oder Rifampicin führen kann (58).

3.3. Alternative Therapiemöglichkeiten

3.3.1. Phytotherapie

Pflanzliche Inhaltsstoffe, zum Beispiel Ingwer oder Kurkuma, werden vor allem zur Entzündungshemmung und zur Schmerztherapie eingesetzt (73,74).

Ein weiterer Ansatzpunkt für den Einsatz von Phytopharmaka ist die Förderung der Leberfunktion, da Östrogene in der Leber abgebaut werden und man durch die Reduktion des Östrogenspiegels eine positive Wirkung auf die Endometriose erwartet (73). Zusätzlich werden Pflanzen verwendet, die eine Stärkung des Immunsystems bewirken können (73).

Beispiele für bei der Behandlung der Endometriose verwendete Phytopharmaka sind Mönchspfeffer (unterstützt bei Lutealphasen-Dysfunktion), Traubensilberkerze (Krampflösung und Entzündungshemmung), Kava Kava (Krampflösung), Ingwer (Entzündungshemmung und Schmerztherapie), sowie Phytoöstrogene (Linderung Hypoöstrogenismussymptome) (73,74).

3.3.1.1. Mönchspfeffer

Als Behandlungsmethode bei Endometriose wird der Mönchspfeffer vor allem zur Therapie der Unfruchtbarkeit verwendet (73). Er wirkt als Dopaminagonist und bewirkt dadurch eine Hemmung des Prolaktins. Von einigen Forschern*innen wird das Vorhandensein einer Hyperprolaktinämie als Ursache einer Infertilität diskutiert und dadurch würde sich Mönchspfeffer gut als Phytotherapeutikum eignen (73,75). Zudem kann er als Unterstützung zur Behandlung einer Lutealphasen-Dysfunktion verwendet werden (74).

3.3.1.2. Traubensilberkerze

Bei der Therapie der Endometriose sind vor allem die krampflösenden und entzündungshemmenden Wirkungen der Traubensilberkerze von Vorteil, da diese die Schmerzen im Unterbauch abschwächen und generell die Beschwerden verringern (76).

In der Schwangerschaft und in der Stillzeit ist die Anwendung von Präparaten mit Traubensilberkerze nicht empfohlen, zudem sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht übersteigen, da es noch keine Studien zu einer Langzeittherapie gibt (73).

3.3.1.3. Kava Kava

Kava Kava wirkt ähnlich wie die Traubensilberkerze krampflösend und wird aufgrund dieser Wirkung zur Therapie der Endometriose eingesetzt (73). Die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Stillzeit, sowie bei endogener Depression sind nur unzureichend erforscht, weshalb Kava Kava bei diesen Patientinnen nicht verabreicht werden sollte (73).

Mögliche Nebenwirkung eines Einsatzes von Kava Kava sind Dermatopathien, die aber in erster Linie bei der Verwendung hoher Dosen in Erscheinung treten (73). Es

besteht der Verdacht einer erhöhten Hepatotoxizität, die bisher aber noch nicht eindeutig nachzuweisen war (77). Außerdem wird bei Kava Kava eine Wirkung als Dopaminantagonist diskutiert, wodurch Probleme aufgrund von Wechselwirkungen mit Psychopharmaka oder Dopamin-abhängigen Erkrankungen, wie Morbus Parkinson möglich sind (73).

3.3.1.4. Ingwer

Ingwer wird vor allem in der Traditionellen Chinesischen Medizin zur Behandlung von Dysmenorrhoe und zur Entzündungshemmung eingesetzt(76).

Die tägliche Dosis liegt bei 1-2 Gramm, die in der Schwangerschaft auf maximal 1 Gramm täglich reduziert werden sollte (73). Bei Patientinnen mit einer gerinnungshemmenden Therapie sollte die Maximaldosis von 2 Gramm täglich auf keinen Fall überschritten werden, da es Hinweise auf eine mögliche überschießende Antikoagulation durch diese Kombination gibt (73,78). Liegt bei der Patientin ein bekanntes Gallensteinleiden vor, sollte ebenfalls von einer Therapie mit Ingwer absehen werden (73).

3.3.1.5. Phytoöstrogene

Phytoöstrogene können mit einer GnRH-Therapie kombiniert werden um die Symptome des Hypoöstenismus zu verringern (73). Als Beispiele für solche Phytopharmaka können die Präparate der Sojabohne genannt werden, welche Isoflavone, wie Genistein und Daidzein enthalten. Diese Inhaltsstoffe weisen eine östrogenähnliche Wirkung auf ohne dabei die Endometriose zu fördern (73). Isoflavone haben nur eine geringe östrogene Aktivität verglichen mit Östradiol. Sie liegt bei ca. 1/1.000 bis 1/10.000 jener von Östradiol. Außerdem zeigen einige von ihnen bei Frauen im gebärfähigen Alter mit hohen Östrogenspiegeln eine antiöstrogene Wirkung (70,79).

Genistein hat eine antiangiogene Wirkung, welche bereits in vitro und in vivo durch die Hemmung der Expression beziehungsweise der Ausschüttung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gezeigt wurde (80). In einer Studie an Mäusen von Sutrisno et al. konnte eine Hemmung der Entwicklung von Entzündung und Angiogenese der Peritonealendometriose gezeigt werden (81).

Daidzein, einem weiterer Wirkstoff aus der Gruppe der Isoflavone, konnte nachgewiesen werden, dass er die Zellproliferation bei Endometriose hemmt und somit eine potentielle therapeutische Option bei Endometriosepatientinnen wäre, da er zudem als nicht-hormonelles Präparat weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu hormonellen Therapien aufweist (82).

Ein weiteres Phytoöstrogen mit einer zusätzlichen antiproliferativen Wirkung ist Resveratrol, das in Pflanzen wie dunklen Trauben und Blaubeeren nach Exposition mit ultravioletter Strahlung synthetisiert wird (44). Eine offene Pilotstudie mit 42 Patientinnen zeigte eine signifikante Verringerung der Unterbauchschmerzen bei Kombinationstherapie von 30 mg Resveratrol mit Drospirenon/Ethinylestradiol 3 mg/3 µg täglich verglichen mit einer Drospirenon/Ethinylestradiol Monotherapie (83). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass es bei 82% der Teilnehmerinnen durch die Kombinationstherapie zu einem vollständigen Rückgang der Dysmenorrhoe kam, während die Frauen mit der Drospirenon/Ethinylestradiol-Therapie Durchbruchblutungen hatten (83).

2015 wurde jedoch eine weitere Studie durchgeführt, die den positiven Effekt der Pilotstudie in Bezug auf die Schmerzen widerlegte (84). Hierbei wurde eine Kombination von 40 mg Resveratrol mit Drospirenon/ Ethinylestradiol 3 mg/3 µg mit Drospirenon/ Ethinylestradiol 3 mg/3 µg verglichen. Das Ergebnis zeigte keinen Unterschied in der Schmerzabnahme (84). Limitierungen dieser Studie könnten sich allerdings durch die geringe Patientinnenanzahl von 44 und die kurze Medikationszeit von nur 42 Tagen ergeben (84).

3.3.2. Chinesische Medizin

In der Chinesischen Medizin wird davon ausgegangen, dass die Hauptpathologie der Endometriose die Blutstase ist (85). Weiters wird als ursächlich für die Infertilität bei manchen Endometriosepatientinnen diese Blutstase und zudem auch ein Shen (Niere) – Mangel gesehen (85). Hieraus ergeben sich Strategien zur Aktivierung der durchblutungsregulierenden Gan (Leber) – tonisierenden Shen (Niere) sequentiellen Therapie, die bei Endometriose-assoziiierter Unfruchtbarkeit diese durch Aktivierung der Durchblutung und Beseitigung der Blutstase behandeln sollen (50).

Zhao et al. verglich in seiner Studie aus den Jahren 2014 bis 2017 eine Therapie mit Chinesischer Medizin mit einer Placebo-Therapie bei Patientinnen mit Endometriose-

assoziierter Unfruchtbarkeit nach Laparoskopie (50). In der Gruppe der Chinesischen Medizin wurden die Patientinnen vor dem Eisprung behandelt, indem das Gan (Leber) beruhigt, das Qi (Lebensenergie) reguliert, die Durchblutung aktiviert und die Blutstase beseitigt wurde (50). Die Stoffe die dabei verwendet wurden waren: Radix Bupleuri (chinesisches Hasenohr), Cyperus (Zypergras), Salvia Miltiorrhizae (Rotwurzelsalbei), Rhizoma Curcuma (Kurkumawurzelstock) und Radix Paeoniae rubra (rote Pfingstrosenwurzel) (50). Nach dem Eisprung zielte die Behandlung auf Beruhigung des Gan (Leber), Regulierung des Qi (Lebensenergie), Stärkung des Shen (Niere) und Verhinderung von Fehlgeburten ab (50). Hierzu wurden Radix Bupleuri (chinesisches Hasenohr), Poria (Kiefernschwamm), Ligustrum lucidum (Glanz-Liguster), Eclipta (falsches Gänseblümchen), Rhizoma Atractylodes (grossköpfiges Speichelkrautwurzel) und Radix dipsaci (chinesische Kardenwurzel) verwendet (50). Die Behandlung der Patientinnen dauerte über 6 Menstruations-Zyklen an, bei Eintritt einer Schwangerschaft wurde die Therapie abgebrochen (50). Nach dieser Zeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, bei den Frauen unter Behandlung mit chinesischer Medizin wurden 44,6% schwanger, im Vergleich zu 29,7% der Frauen unter Placebo-Therapie (50).

3.3.3. Ayurveda

Ayurveda findet seine Ursprünge im indischen Gebiet und befasst sich mit den physischen, psychischen, sowie spirituellen Seiten des Lebens (73). Diese Heilmethode sieht die Schmerzen bei Endometriose als einen körperlichen Ausdruck einer „Vata“-Steigerung (Vata ist eine der drei Kräfte der Lebensenergien) (73). Es gibt verschiedene Ursachen für diese Erhöhung, wie zum Beispiel Genetik, psychische oder soziale Belastungen oder falsche Ernährung (73).

Daher wird bei einer „Vata“-Steigerung empfohlen ein regelmäßiger Tagesablauf, inklusive geregelter Mahlzeiten mit einem warmen nicht zu schwerem Gericht abends (73). Zusätzlich kann die Therapie durch Massagen mit Öl, wie Sonnenblumenöl oder Olivenöl, unterstützt werden (73). Das Pancakarma-Behandlungsverfahren wird ebenfalls bei Endometriose angewandt (73). Dabei handelt es sich um kombinierte Anwendungen von Öl und Wärme mit inneren Behandlungen, wie einem Abführtag oder leichten Darmläufen (73).

3.3.4. Homöopathie

Der Homöopathie liegt die Annahme zu Grunde, dass man Erkrankungssymptome mit einer niedrigen Dosis einer Arznei behandeln kann, die bei höherer Dosierung die gleichen Symptome auslösen würde wie die Erkrankung selbst (51). Die Wahl der passenden Dosierung geschieht über die Potenzierung der Verdünnung der Ursubstanz oder Urtinktur in Zehner- oder Hunderterschritten (51).

Je höher die Verdünnung, desto weniger Gehalt an Arzneimittel befindet sich in dieser, sodass es nach der klassischen Pharmakologie keinen Effekt außer den des Placebo geben kann (51). Die Homöopathie geht jedoch davon aus, dass es durch die Verdünnung zu einer Potenzierung der Wirkung kommt, da es durch starkes Schütteln oder Verreiben zu einem Übergang der Information der Ursubstanz in das Trägermedium (zum Beispiel Wasser oder Milchzucker) kommt (51).

Beispiele für verwendete homöopathische Mittel sind Agnus castus Pentarkan bei Amenorrhoe oder Meno-Metrorhagien, Magnesium phosphoricum Pentarkan bei Dysmenorrhoe oder Millefolium Pentarkan bei Hypermenorrhoe oder Dysmenorrhoe (73).

3.3.5. Akupunktur

Akupunktur ist eine Alternativheilmethode, die in China und benachbarten Ländern schon lange bei vielen verschiedenen Krankheitsbildern genutzt wird (86). Die Schmerzverringering durch diese Behandlung wurde verschiedenen Ursachen zugeschrieben, wie etwa physiologischen und psychologischen Prozessen die die Aktivierung von endogenen schmerzhemmenden Systemen herbeiführten oder die zur Deaktivierung verschiedener Hirnregionen die für die Schmerzübertragung zuständig sind führen sowie der Wechselwirkung zwischen nozizeptiven Impulsen und somatoviszeralen Reflexen (86,87).

Eine klassische Akupunkturbehandlung soll die Beschwerden verringern. Zur Verifizierung fehlen hier jedoch Studien im großen Stil mit Verblindung, zum Beispiel mittels Scheinakupunktur, ausreichend großer Versuchsgröße und ausgeglichener Kontrollgruppe, die eine andere Therapie wie etwa traditionelle chinesische oder westliche Medizin erhält (73,87).

Xu et al. verglich im Jahr 2017 mehrere Studien bezüglich der Wirksamkeit einer Akupunktur im Hinblick auf die Schmerzsymptomatik, CA-125 Serumwerten und klinische Effekten, wie etwa die Verbesserung der Fähigkeit des Immunsystems über Stimulation der NK-Zellen oder auch Entzündungshemmung (87). Verglichen wurde die alternative Behandlung mit einer Placebothherapie, westlicher Medizin oder traditioneller chinesischer Medizin, wobei in allen diesen Studien gezeigt werden konnte, dass Akupunktur eine positive Wirkung hatte (87). Die Placebothherapie bestand in einer Scheinakupunktur, auch genannt Sham-Akupunktur, bei der maximal drei Millimeter tief eingestochen wird an denselben Körperregionen wie bei der traditionellen Akupunktur, jedoch nicht an den Meridian-Punkten (87).

3.4. Neue Therapiemöglichkeiten

In Bezug auf die Behandlung der Endometriose wird momentan viel geforscht und in Studien untersucht, einige Therapiemöglichkeiten, wie etwa Aromatasehemmer oder die intrauterin Gestagen-freisetzende Spirale werden bereits im off-label-use eingesetzt.

Zusätzlich wäre es wichtig Therapiemöglichkeiten zu finden, die keine kontrazeptive Wirkung haben, wie die momentan eingesetzten Arzneimittel, da Endometriose hauptsächlich Frauen im gebärfähigen Alter betrifft, die meist einen unerfüllten Kinderwunsch haben (38). Wünschenswert wären hier Behandlungsmethoden, die effizient in der Schmerzbekämpfung wirken, mit wenigen Nebenwirkungen, geeignet sind für die Langzeitanwendung, sowie mit keiner empfängnisverhindernden Wirkung und sie sollten sicher sein um sie auch in der Frühschwangerschaft zu verwenden (38).

3.4.1. Myricetin

Myricetin ist ein Flavonol, welches antiproliferative, anti- oder pro-oxidative sowie anti-karzinogene Wirkungen bei gynäkologischen Erkrankungen zeigt (88–90). Zusätzlich wirkt Myricetin entzündungshemmend, da es als Cyclooxygenase-Inhibitor fungiert (91). Ob Myricetin anti- oder pro-oxidativ wirkt, kommt auf die chemische Umgebung an, in der es sich befindet (92). Zum Beispiel ist Myricetin in einer Umgebung ohne Ascorbinsäure ein Pro-Oxidationsmittel, während es mit Ascorbinsäure ein Anti-Oxidationsmittel darstellt (92).

In einer Studie von der Arbeitsgruppe von Park wurde in vitro ein wachstumsverringender Effekt bei menschlichen Endometriosezellen nachgewiesen. Dies konnte im in vivo Model an Mäusen bestätigt werden (93). Zusammengefasst wurde gezeigt, dass eine Myricetin-Gabe die Proliferation dieser Zellen verhindert und eine apoptotische Wirkungen hat (93). Weiters untersuchte die Arbeitsgruppe in einem Mäusemodell, den verkleinernden Einfluss die i.p. Verabreichung von Myricetin alle 3 Tage über 4 Wochen auf die Endometrioseläsionen (93).

3.4.2. Selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRM)

Diese Art der Therapie der Endometriose ist bis jetzt noch nicht sehr genau erforscht. In weiteren Untersuchungen sollte festgestellt werden, inwieweit der Einsatz von Selektiven Progesteron Rezeptor Modulatoren einen schmerzmindernden Effekt auf die Endometriosepatientinnen hat und wie sicher es ist, diese Art der Therapie auf längere Zeit einzusetzen, zudem sollte erforscht werden, wie sich die Endometrioseläsionen verändern (94). Selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren binden an Progesteronrezeptoren und haben je nach Gewebe und endokriner Umgebung agonistische, antagonistische oder gemischte Effekte (27).

In zwei kleinen Studien bezüglich Mifepriston konnte festgestellt werden, dass bei einer Dosis von 50mg täglich es zu einer Reduktion der Endometrioseläsionen kam, bei einer geringeren Dosis war es jedoch nicht möglich das Wachstum der Läsionen zu kontrollieren (95,96).

Ein weiterer selektiver Progesteron Rezeptor Modulator, CDB-4124, Telapristonacetat, wurde bezüglich seiner Wirksamkeit bei Endometriose bereits untersucht (97). Hier zeigten sich positive Auswirkungen auf die Erkrankung, jedoch kam es während den klinischen Untersuchungen zu Leberenzym-Erhöhungen bei den behandelten Frauen weshalb es zum Studienabbruch kam (97,98). Das Unternehmen, welches dieses Medikament entwickelt hatte, versucht nun durch eine veränderte Applikation das Problem der Leberenzym-Erhöhung zu beseitigen (98).

3.4.3. Antiangiogenese Faktoren

Da die Neoangiogenese eine wichtige Rolle am Beginn sowie beim Wachstum, der Invasion und dem Wiederauftreten der Endometriose spielt, werden neuerdings auch

antiangiogene Wirkstoffe als potentielle Therapeutika untersucht (69). Mögliche Wirkstoffgruppen mit dieser Wirkung wären unter anderem Wachstumsfaktor-Inhibitoren, endogene Angiogenese-Inhibitoren oder Fumagillin-Analoga (69). Jedoch fehlen bei den meisten von diesen Gruppen noch weiterführende klinische Untersuchungen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit (69).

Endogene Inhibitoren der Angiogenese sind Proteine oder Proteinfragmente, die im Körper selbst produziert werden und eine Hemmung der Entwicklung neuer Blutgefäße bewirken (99).

Beispiel für ein Medikament in diesem Bereich ist Endostatin, welches die Proliferation und Migration von Endothelzellen hemmt und den apoptotischen Zelltod induziert (100,101). In den letzten Jahren wurde bereits von mehreren Forschungsgruppen gezeigt, dass eine Behandlung mit Endostatin oder Endostatinpeptiden die Angiogenese von neu entwickelten oder bereits bestehenden Endometrioseläsionen hemmt (102–106). Zudem hatte diese Therapie keinen Einfluss auf Fertilität und Schwangerschaft bei Mäusen (102,103). Weiters weist Endostatin nahezu keine Toxizität auf und führte auch bei lang andauernder Behandlung von bis zu 3,5 Jahren zu keinen Resistenzprobleme (107). Eine Voraussetzung für die klinische Anwendung von Endostatin zur Endometriosetherapie stellt die Synthese großer Menge dieses Proteins in pharmazeutischer Qualität dar, dies ist jedoch bis dato ein ungelöstes Problem (108).

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung mit antiangiogener Wirkung ist Fumagillin, ein natürlich vorkommendes Antibiotikum von *Aspergillus fumigatus* (109). Caplostatin, ein Derivat von Fumagillin wurde von Becker et al. zur Therapie von Endometrioseläsionen in Mäusen eingesetzt und es stellte sich heraus, dass Caplostatin die Angiogenese innerhalb dieser Läsionen unterdrückte ohne toxische Effekte bezüglich der Fertilität auszulösen (104). Eine Einschränkung der klinischen Anwendbarkeit zeigt sich jedoch in der schlechten oralen Verfügbarkeit und in der extrem kurzen Plasma-Halbwertszeit (110). Ein weiteres Derivat von Fumagillin ist Lodamin, welches durch Aufbau von Mizellen vor der sauren Magenumgebung geschützt ist und somit oral verabreicht werden kann (110).

3.4.4. TNF- α -Antagonisten

TNF- α ist ein Sekretionsfaktor von aktiven Makrophagen, von dem bekannt ist, dass er ein starker Entzündungsmediator mit zytotoxischen und angiogene Eigenschaften ist (44). In einigen Studien konnte in der Peritonealflüssigkeit von Endometriosepatientinnen eine erhöhte Konzentration von TNF- α nachgewiesen werden. Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen TNF- α -Spiegel und dem Schweregrad der Endometriose hin (111,112).

Daher wurden TNF- α -Antagonisten als potentielle neue Endometriose-Therapie vorgeschlagen (44).

In einer Studie aus dem Jahr 2018 von Önalán und Kollegen*innen wurde Endometriosepatientinnen mit Kinderwunsch 50 mg Etanercept intramuskulär am zweiten Tag ihres Menstruationszyklus verabreicht bevor sie sich einer assistierten Reproduktion unterzogen (113). Bei diesen Frauen stellte sich eine signifikant höhere Rate an Schwangerschaften ein (113). Allerdings konnte keine Signifikanz bei der Lebendgeburtenrate erreicht werden, zudem war ein zusätzliches Problem dieser Studie, dass sie wenig Informationen bezüglich der Schwere der Erkrankung und der Operationsgeschichte der Patientinnen enthält (44,113).

3.4.5. Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein Methylxanthin mit entzündungshemmenden Eigenschaften, welches als Phosphodiesterase-Hemmer wirkt und zur Behandlung der Endometriose eingesetzt werden könnte (27,44). Dieses Arzneimittel wird schon seit einigen Jahren als Behandlung bei zerebrovaskulären sowie peripher vaskulären Erkrankungen verabreicht, sowie bei Krankheiten mit defekter Mikrozirkulation (44).

Die Arbeitsgruppe rund um Balasch untersuchte die Wirkung von Pentoxifyllin im Vergleich mit Placebo bei unfruchtbaren Frauen mit asymptomatischer milder beziehungsweise minimaler Endometriose (114). Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erreicht werden (114). In der Therapie der chronischen Unterbauchschmerzen konnte Kamencic et al. jedoch feststellen, dass eine Gabe von 400 mg Pentoxifyllin zwei Mal täglich nach einer Laparoskopie eine deutliche Schmerzverringering vor allem im zweiten und dritten Monat nach Start der Behandlung bewirkte (115).

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass Pentoxifyllin eine vielversprechende Therapie der Endometriose darstellen könnte, da es hier bereits einige klinische Studien gibt und diese keine negativen Effekt bezüglich der Fruchtbarkeit der behandelten Frauen zeigte (44).

3.4.6. VEGF-Inhibitoren

Da Endometriosegewebe in einem reichlich vaskularisierten Bereich wächst, impliziert dies die Rolle der Angiogenese bei der Pathogenese dieser Erkrankung (116). Aufgrund einer besonders hohen Expression des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, Endothelwachstumsfaktor) im Endometriosegewebe, wurde eine Therapie gegen VEGF in einigen neueren Studien evaluiert (44). Vor allem in den hoch aktiven roten Endometrioseläsionen sind die höchsten VEGF-Konzentrationen nachweisbar, zudem korrelieren die VEGF-Konzentration der Peritonealflüssigkeit mit dem Stadium der Endometriose (117,118).

Eine Therapieoption stellen Dopaminagonisten wie Cabergolin dar, da sie aufgrund ihrer präventiven Aktivität bei der VEGF-VEGF-Rezeptorbindung das Potential zur Hemmung der Neoangiogenese haben (116).

Eine weitere Studie verglich die Wirkung von Cabergolin mit dem luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) bei 140 Patientinnen (119). Das Ergebnis war, dass die Größe der Läsionen bei den Frauen unter Cabergolin-Therapie stärker abnahm, da Cabergolin über eine Inaktivierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors-2 (VeGFr-2) zu einer antiangiogenen Wirkung führte (119). Jedoch kann eine Behandlung mit diesem Dopaminagonisten Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Beschwerden, Herzklappeninsuffizienz und Stoffwechselstörungen bewirken (44,119).

Ein weitere Möglichkeit wäre Quinagolid, ein Dopaminagonist mit einer nicht-ergolinen Struktur, welcher weniger Nebenwirkungen als Cabergolin aufweist und eine mögliche Schwangerschaft nicht beeinträchtigen würde da es eine kürzere Halbwertszeit aufweist (44). Bis jetzt kann es allerdings bei Endometriosepatientinnen nicht verwendet werden, da klinische Studien fehlen (44).

Grüner Tee enthält den Wirkstoff Epigallocatechin-3-gallat (EGCG), welches die VEGF-Expression und somit die Angiogenese der Endometriose in einem experimentellen Mäusemodell hemmte, und zugleich signifikant das Wachstum von

implantierten Endometriosegewebe unterdrückte (120,121). Ein Nachteil von EGCG ist jedoch die schlechte Bioverfügbarkeit beim Menschen. Aus diesem Grund wurde eine neue Prodrug EGCG-Octaacetat entwickelt, um den Serumspiegel von EGCG zu erhöhen und dessen Stabilität zu verbessern (122). Im Mausmodell konnte bereits nachgewiesen werden, dass es das Wachstum der transplantierten Endometriose hemmte (122).

Bis jetzt wurde EGCG noch nicht am Menschen verwendet, jedoch wird momentan eine doppelblinde randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt um die Wirksamkeit einer dreimonatigen präoperativen Verabreichung von 400 mg Grüntee-Extrakt zwei Mal täglich bei Endometriosepatientinnen zu bewerten (44).

3.4.7. Statine

Neben dem bekannten lipidsenkenden Effekt von Statinen, können diese auch die Angiogenese und Zellproliferation bei der Entwicklung von Endometriose-ähnlichem Gewebe hemmen, wie bereits in vitro und in vivo getestet wurde (123–125).

Simvastatin hemmt die HMG-CoA-Reduktase und führt so zu einer Abnahme von Mevalonat (44,126). Mevalonat ist ein Vorläufer von Cholesterin und dem Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), das einen wichtigen peritonealen Entzündungsfaktor darstellt und den Prozess der Adhäsion und der Proliferation des Endometriums, zusammen mit der Neovaskularisierung, stimuliert (44,126).

In einer Studie an Nacktmäusen fanden Bruner-Tran und Kollegen*innen eine dosisabhängige Wirkung von Simvastatin bei der Hemmung der Proliferation von Endometriumsimplantaten (127). Jedoch zeigte eine randomisierte Studie an 60 Endometriosepatientinnen, dass eine Therapie mit Simvastatin im Vergleich zu GnRH-Analoga keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Dyspareunie, Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen erzielte (128). In einer neueren Studie von Waiyaput et al. wurde 40 Frauen 2 Wochen präoperativ 20 mg Simvastatin täglich verabreicht und mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen (129). Es kam zu keinem signifikanten Unterschied der MCP-1-Gen- bzw. der CD-68-Zell-Expression zwischen diesen beiden Gruppen. Dies könnte darauf hinweisend sein, dass eine höhere Dosis an Simvastatin notwendig wäre um die gewünschte Wirkung zu zeigen, dies aber wiederum das Risiko einer Myopathie erhöhen würde (129). Um Statine klinisch in der Therapie der

Endometriose einsetzen zu können, müssen erst weitere Studien durchgeführt werden (44).

3.4.8. N-Palmitoylethanolamin

N-Palmitoylethanolamin (N-PEA) ist ein Strukturanalogon von Anandamid mit entzündungshemmender, immunsuppressiver, analgetischer, neuroprotektiver und antioxidativer Wirkung, zudem hemmt es die Mastzellaktivierung und blockiert peripher die Übertragung zwischen Mastzellen und den nozizeptiven Nervenfasern (44,130). Zusätzlich kann N-PEA über Regulierung des Verhaltens von Mikrogliazellen die zentrale Schmerzüberempfindlichkeit reduzieren (44,130).

In einer Studie von Giugliano et al. aus dem Jahr 2012 wurde Frauen mit ovarialer und rekto-vaginaler Endometriose N-PEA mit Transpolydatin verabreicht wodurch es zu einer Verringerung der Schmerzsymptomatik und zur Abnahme der Dysmenorrhoe und der Dyschezie kam (131).

3.4.9. GnRH-Antagonisten

GnRH-Antagonisten wirken ähnlich wie GnRH-Agonisten, indem sie die Gonadotropine nach unten regulieren, sie verursachen jedoch keinen kurzfristigen Anstieg der Gonadotropinwerte und des Östradiolspiegels, da sie schnell und direkt um die GnRH-Rezeptoren konkurrieren (132). Ein großer Vorteil der GnRH-Antagonisten besteht darin, dass diese die grundlegende Östrogenproduktion aufrechterhalten, und somit die mit Hypoöstrogenismus assoziierten Nebenwirkungen vermindert werden (46). Das heißt, sie wirken direkt und schnell an den Endometrioseläsionen ohne sie anfangs zu stimulieren (27).

GnRH-Antagonisten sind in Peptid-Form verfügbar, die subkutan injiziert oder als langwirksames Depot verabreicht wird. Außerdem gibt es sie auch als nicht-Peptid-Formulierung, die oral eingenommen werden kann (46). Beide Formen scheinen in der Verringerung von Endometriose-assoziierten Schmerzen gleich wirksam zu sein (46). Scarpellini et al. führte an 10 Frauen mit rezidivierender Endometriose im Stadium 4 eine sechs monatige Behandlung mit Goserelin in Kombination mit 300 mg Thalidomid täglich gefolgt von 8 Monaten 300 mg Thalidomid täglich durch (133). Keine dieser

Frauen berichtete bei der Nachuntersuchung über eine Wiederkehr der Endometriose (133).

3.4.10. Cannabidiol / Tetrahydrocannabinol

Cannabidiol (CBD) beziehungsweise Tetrahydrocannabinol (THC) könnte eine vielversprechende Therapie darstellen, jedoch gibt es aktuell keine klinischen Studien zu den Auswirkungen einer CBD- / THC-Therapie bei Endometriose (98). In einer an Mäusen durchgeführten Studie von Escudero-Lara et al. konnte gezeigt werden, dass bei diesen Tieren eine Gabe von 2 mg THC täglich über 28 Tage eine Verbesserung der abdominalen Hypersensitivität bewirkte (134). Zudem nahmen die Schmerzen und auch die Ausdehnung des ektopischen Endometriums bei den behandelten Mäusen ab (134).

In einer australischen Online-Studie mit 484 Frauen, wurde Cannabis von 13% der Teilnehmerinnen angewandt (135). Es zeigten sich bei diesen die höchsten Werte an Schmerzlinderung und auch die größte Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs im Vergleich zu anderen Strategien, wie etwa Sport, Yoga, Hitzebehandlungen, Alkoholkonsum oder Meditation (135).

Um Cannabis als Therapie der Endometriose verwenden zu können, müssen noch weitere Studien folgen, vor allem aufgrund der potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen (98). Beispiele dafür sind Blutdruckdysregulation, Tachykardie, Psychosen mit Halluzinationen, Wahn und Angstzuständen (52). Zudem können nach einer länger andauernden Behandlung mit Cannabis Entzugssymptome beim Absetzen auftreten wie gastrointestinale Störungen, Gereiztheit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Ruhelosigkeit (52).

3.4.11. Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERM)

Ähnlich wie SPRMs an den Progesteronrezeptor binden, binden selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs) an den Östrogenrezeptor und weisen je nach Gewebeart und endokriner Umgebung agonistische oder antagonistische Wirkungen auf (27). Ein optimaler SERM zur Behandlung der Endometriose sollte eine antagonistische Wirkung am Endometrium und eine agonistische Wirkung an Knochen und am Lipidstoffwechsel zeigen (27). Bei Frauen im gebärfähigen Alter kann durch

die Therapie mit SERMs die Östrogenproduktion erhöht werden, dies allerdings kann auch die Anwendbarkeit bei postmenopausalen Patientinnen einschränken (27). Raloxifen bestätigte in Tiermodellen seine Wirksamkeit bei der Behandlung der Endometriose (27).

3.4.12. Melatonin

Bei der Endometriose handelt es sich um eine Erkrankung die mit einem unausgeglichene Zustand an oxidativem Stress verbunden ist, das heißt das reaktive Sauerstoffspezies (ROS) hochreguliert werden und das Antioxidantien in der Peritonealflüssigkeit von betroffenen Patientinnen aufgebraucht werden (70,136,137). Melatonin ist ein freier Radikalfänger sowie ein Breitband-Antioxidans und kann deswegen einen Einfluss auf den oxidativen Stress bei Endometriose haben (70). Zusätzlich kann Melatonin auch eine Auswirkung auf den bei der Erkrankung beobachteten Umbau der extrazellulären Matrix haben, indem es die zinkbedürftigen proteolytischen Enzyme MMPs (Matrix-Metalloproteasen) reguliert (136–138).

Im Tier-Modell wurde die Auswirkung von Melatonin auf die Regulation der Endometriose durch Beeinflussung der MMP-Aktivität bereits getestet (70). Es zeigte sich, dass Melatonin in dosisabhängiger Weise die Expression sowie die Aktivität von proMMP-9 und MMP-3 verringert und zugleich die Expression von TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1), einem natürlich vorkommenden Hemmer der MMPs steigert (70,138,139). Dies führte durch einen erhöhten apoptotischen Index zur Bestätigung der präventiven und therapeutischen Wirksamkeit bei endometrioseähnlichen Veränderungen (70,138,139).

3.4.13. Antidiabetika

Metformin ist ein Antidiabetikum aus der Gruppe der Biguanide, das bisher in der Behandlung von Diabetes und dem Syndrom der polyzystischen Ovarien eingesetzt wurde (70). Eine Arbeitsgruppe rund um Takemura berichtete einen modulatorischen Effekt auf die Entzündungsreaktion und die Produktion von Sexualsteroiden, womit die Therapie mit Metformin eine potentielle Möglichkeit für die Endometriosebehandlung darstellen würde (70,140).

Bei abdomineller Endometriose, die in Ratten induziert wurde, konnte bereits gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Metformin eine statistisch signifikante Reduktion des Volumens, des Gewichts und der mittleren Oberfläche der Läsionen zur Folge hatte (141,142).

Eine weitere Möglichkeit der Endometriosebehandlung wäre Rosiglitazon, ein bekanntes Medikament gegen Diabetes mellitus. Rosiglitazon führt durch ligandeninduzierte Apoptose zu einer Anti-Angiogenese, was bei Brustkrebs gezeigt werden konnte (143). Blitek et al. konnten in einer Studie an Schweinen nachweisen, dass die Aktivierung von Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) durch Rosiglitazon die Expression von Genen beeinflusst, die am Aminosäure- und Glukosetransport, an der Prostaglandin- und Cytokinsynthese, an der Angiogenese und der Apoptose beteiligt sind (144). Die Sicherheit für die Fertilität unter einer Therapie mit Rosiglitazon wurde in einem Pavian-Modell erforscht und es zeigte sich zudem, dass es keinen Einfluss auf den Menstruationszyklus hatte (145).

3.4.14. Hyaluronsäure

Hyaluronsäure wird bereits in der chirurgischen Therapie als zusätzliche Prävention post-operativer Adhäsionen genutzt (70).

Die potentielle therapeutische Wirkung wurde sowohl in vitro als auch in vivo untersucht (70). An Mäusen, die Endometriumsfragmente in die Bauchhöhle injiziert bekommen hatten, konnte gezeigt werden, dass diejenigen die sofort nach der Behandlung Hyaluronsäure erhielten weniger und kleinere Läsionen aufwiesen als Mäusen der Kontrollgruppe (146).

Somit stellt diese Therapie eine präventive Maßnahme dar, die zusätzlich zur chirurgischen Intervention angewandt werden kann, um mögliche post-operative Läsionen zu verhindern.

3.4.15. Immunmodulatoren

Da bei der Endometriose eine Beeinträchtigung des Immunsystems vorliegt, zeigen sich in der Peritonealflüssigkeit von Patientinnen eine Abnahme der Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK), eine Funktionsstörung der T-Lymphozyten, eine

Infiltration von Makrophagen und eine von der Norm abweichende Konzentration immunbezogener Zytokine (1,147).

Itoh et al. untersuchte bei induzierter Endometriose in Ratten die peritoneale Applikation von IL-12 (Interleukin-12) und es zeigte sich, dass sich dadurch die Zytotoxizität von NK-Zellen erhöhte und somit die Entwicklung von Läsionen, die denen der Endometriose ähnlich sind, gehemmt wurde (147).

Weitere Immunmodulatoren, die bereits im Maus- oder Rattenmodell untersucht wurden, sind Imiquimod, Leflunomid und Levamisol (148–150). Bei all diesen Wirkstoffen konnte eine signifikante Reduktion des Volumens der Endometrioseveränderungen im Vergleich mit den Kontrollgruppen nachgewiesen werden (148–150). Ihre genaue Wirkung auf Endometriose ist allerdings noch nicht bekannt (70).

Eine weitere Möglichkeit wäre Temsirolimus, ein mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) -Hemmer, der bisher nur zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen ist (70). mTOR ist eine Proteinkinase, welche die Synthese von Proteinen im Zusammenhang mit Wachstum und Proliferation von Zellen steuert, die Inhibitoren von mTOR wirken durch eine Bindung an mTOR mit hoher Spezifität (70,151). In menschlichen endometriotischen Zellen wurde ein hyperproliferativer Phänotyp gefunden, der mit der Aktivierung des mTOR-Weges verknüpft ist (70). Dieser Phänotyp aus Epithel- und Stromazellen von Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose, wurde in vitro- und auch in in vivo-Mausmodellen durch Applikation von Temsirolimus beeinflusst und es konnte somit eine mTOR-Hemmung erreicht werden (151). Rapamycin ist ähnlich wie Temsirolimus ein mTOR-Inhibitor und stellt somit eine weitere Option der Endometriosetherapie dar. Es wirkt in gleicher Weise immunsuppressiv und antiangiogen wie Temsirolimus (152). Auch für Rapamycin konnte in Mäusemodellen gezeigt werden, dass eine implantierte Endometriose verringert werden konnte (152).

4. Diskussion und Konklusion

Die Endometriose ist eine benigne gynäkologische Erkrankung, die vor allem Frauen im gebärfähigen Alter betrifft (1). Obwohl es bereits viele Theorien zur Pathogenese der Erkrankung gibt, ist die genaue Ursache noch unbekannt und somit eine kausale Therapie bisher nicht möglich (4).

Zusätzlich wird die Behandlung durch den teilweise sehr langen Zeitraum bis zur definitiven Diagnose „Endometriose“ erschwert, dieser kann bis zu mehreren Jahren betragen (1,3). Grund hierfür ist die Heterogenität der Erkrankung, sowie die Diversität an Symptomen bei den betroffenen Frauen (1,3). Hinweisend auf die Endometriose können bereits die klinische Untersuchung sowie bildgebende Verfahren sein, jedoch sind diese nicht der Goldstandard in der Diagnostik (1,3). Serummarker zur Diagnosefindung beziehungsweise um einen möglichen Therapieerfolg zu kontrollieren sind aktuell Gegenstand der Forschung, jedoch gibt es bisher noch keinen spezifischen Laborparameter (1). Unabdinglich ist zurzeit eine rein invasive Histologiegewinnung mittels Laparoskopie zur Diagnosesicherung (13). Das Leitsymptom der Erkrankung ist die Dysmenorrhoe, unter der etwa 50-60% der Patientinnen leiden (3). Zudem sind etwa 30-50% der betroffenen Frauen im gebärfähigen Alter steril (3). Auch ist die Ausprägung der anderen Symptome, wie etwa Dyspareunie, Dysurie, zyklische Hämaturie, blutige Defäkation oder Defäkationsbeschwerden, prämenstruelle Schmierblutungen und Hypermenorrhoe sehr unterschiedlich (3). Es besteht nicht immer eine eindeutige Korrelation zwischen dem Ausmaß der Organbeteiligung und der Ausprägung der Beschwerden (1). Bei etwa 50% der Endometriosepatientinnen können auch keine Symptome auftreten obwohl zum Teil auch eine Sterilität besteht, hier wird die Erkrankung meist als Zufallsbefund entdeckt (3).

Die zurzeit verfügbaren pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten zielen alle auf eine Unterdrückung der Ovarienfunktion ab, um so eine Linderung der Beschwerden, vor allem der Dysmenorrhoe, zu bewirken (1,13). Zugelassen für die Therapie der Endometriose sind momentan GnRH-Analoga, Gestagene inklusive der Sonderform des IUP, dieses allerdings nur im „off-label-use“, und Östrogen-Gestagen-Kombinationen (1,13,52,53). Weiters werden Aromatasehemmer im „off-label-use“ eingesetzt, da es sich um eine bereits gut erforschte Medikamentengruppe handelt, Hauptindikation für diese bleibt allerdings weiterhin das postmenopausale

Mammakarzinom (43).

Eine weitere Möglichkeit wäre das Medikament Danazol, dieses ist für die Endometriosebehandlung zugelassen, wird aber aufgrund seines starken Nebenwirkungsprofils zurzeit nicht mehr verwendet (1,27,47).

Zur analgetischen Therapie der Endometriose werden hauptsächlich NSAR eingesetzt, da diese in vielen Studien bereits eine gute Wirksamkeit aufwiesen (1,13). Die Wahl des Präparats sollte von dem*der Arzt*Ärztin gemeinsam mit der Patientin erfolgen, auch hinsichtlich auf mögliche Interaktionen und Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente (1). Gegenstand der Forschung im Bereich der Schmerzbehandlung der Endometriose sind momentan COX-2-Hemmer, wie etwa Rofecoxib, da es im Endometriosegewebe von betroffenen Frauen zu einer Überexpression von COX-2 kommt und eine Behandlung mit COX-2-Hemmern somit einen wirksamen Ansatz darstellen könnte(13,39–43,45).

Eine Entfernung der Läsionen und Wiederherstellung der Funktion der Ovarien und Tuben sind momentan nur mit einer chirurgischen Therapie erreichbar (1,3). Obwohl damit meist keine vollständige Heilung erreicht werden kann, bewirkt ein invasiver Zugang in vielen Fällen eine Linderung der Beschwerden beziehungsweise eine Rekonstruktion der Fertilität (1,3).

Wünschenswert wäre es, dass die Wahl der Therapiemethode von dem*der behandelnden Arzt*Ärztin gemeinsam mit der Patientin getroffen wird, wobei darauf geachtet werden sollte, welches der primäre Wunsch der Betroffenen ist, beispielsweise Schmerzfreiheit oder noch nicht abgeschlossene Familienplanung. Bei Patientinnen mit dem Leitsymptom Dysmenorrhoe und noch bestehendem Kinderwunsch wäre es vorteilhaft eine Behandlung zu finden, die keine kontrazeptive Wirkung aufweist und gleichzeitig eine Verbesserung der Schmerzsituation bewirkt (38).

In Zusammenschau der bisher erforschten neuen Behandlungsmethoden ist Pentoxifyllin hier am vielversprechendsten, da es bereits in einigen klinischen Studien untersucht wurde mit dem Ergebnis, dass es eine deutliche Schmerzverringering sowie keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität der behandelten Frauen hatte (44,115). Eine weitere Möglichkeit bei dieser Patientinnengruppe wären VEGF-Inhibitoren, wie Quinagolid, da diese in Untersuchungen eine Abnahme der Läsionsgröße bewirkten, sowie eine kurze Halbwertszeit aufweisen und somit eine mögliche Schwangerschaft nicht

beeinträchtigen würden (44). Endostatin aus der Gruppe der Antiangiogenese-Inhibitoren zeigt ebenfalls in Studien an Mäusen keinen Einfluss auf Fertilität und Schwangerschaften, zudem führt es zu einer Hemmung der Angiogenese (102–106). Für dieses Präparat liegen aktuell Langzeitdaten für eine Anwendung von bis zu 3,5 Jahren vor (107). Problematisch ist hierbei jedoch die Synthese in ausreichender pharmazeutischer Qualität, diese ist zurzeit noch nicht möglich (108).

Auch Rosiglitazon, ein Medikament aus der Gruppe der Antidiabetika könnte einen vielversprechenden Ansatz darstellen, da es zu einer Anti-Angiogenese führt und zudem in einem Pavian-Modell keinen Einfluss auf den Menstruationszyklus hatte (143,145).

Patientinnen, bei denen das Hauptziel der Behandlung die Erfüllung eines Kinderwunsches ist und weniger die Reduktion der Endometrioseläsionen, wären TNF- α -Antagonisten ein möglicher Ansatz, da diese in Studien eine erhöhte Anzahl an Schwangerschaften aufwiesen (113). Als Alternative, beziehungsweise Ergänzung zu dieser Behandlungsmethode ist Mönchspfeffer zu nennen, da dieser zur Therapie der Unfruchtbarkeit verwendet wird (73). Auch in einer Studie zu einer Behandlung mit Traditioneller Chinesischer Medizin konnte gezeigt werden, dass diese einen signifikanten höheren Schwangerschaftsrate bewirkte (50).

Bei Frauen mit dem primären Anliegen der Schmerzreduktion finden sich vielversprechende Ansätze in der aktuellen Forschung.

Myricetin zeigte in Studien bereits einen wachstumsverringenden Effekt bei menschlichen Endometriosezellen, auch selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren führten zu einer Abnahme der Endometrioseläsionen (93,95,96).

Weiters wurden Statine auch in Bezug auf Proliferationshemmung der Endometriumsimplantate untersucht, hier zeige sich ein positives Ergebnis, jedoch konnten keine signifikanten Auswirkungen auf Dysmenorrhoe, Unterbauchschmerzen oder Dyspareunie erzielt werden(123–125,128). Dem Wirkstoff N-

Palmitoylethanolamin wurde nachgewiesen, dass es zu einer Reduktion der Schmerzen der Patientinnen sowie zu einer Verringerung der Dyschezie und Dysmenorrhoe führt (131). Ein möglicher Therapieansatz bei dieser

Patientinnengruppe wäre die Verabreichung von GnRH-Antagonisten, diese bewirkten in Studien eine Linderung der Endometriose-assoziierten Schmerzen (46).

Eine aktuell nur im Mäusemodellen untersuchte Behandlungsoption stellen

Immunmodulatoren dar, diese erzeugten eine Abnahme der implantierten Endometrioseherden (148–150,152).

Aufgrund unzureichender Daten ist momentan die Anwendung von Cannabidiol beziehungsweise Tetrahydrocannabinol, vor allem bezüglich der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen, auf klinische Studien beschränkt (98).

Melatonin wurde bisher nur in Tierversuchen untersucht, wobei sich zeigte, dass es zu einem erhöhten apoptotischen Index in den endometrioseähnlichen Veränderungen kam (70,138,139).

Aus dem Bereich der Phytotherapie sind Traubensilberkerze, Kava Kava, Ingwer, sowie Phytoöstrogene zu nennen, diese werden zur Analgesie eingesetzt (73,74). Auch eine Akupunkturbehandlung kann eine Möglichkeit zur Schmerzbehandlung darstellen (86,87).

Bei Endometriosepatientinnen mit bereits abgeschlossener Familienplanung und dem Ziel der Schmerzfreiheit beziehungsweise Linderung der Symptome, könnte die operative Therapie mit zusätzlicher Anwendung von Hyaluronsäure eine vielversprechende Behandlungsart darstellen (70,146). Hyaluronsäure wurde bereits in vitro als auch in vivo erforscht und es konnte eine präventive Wirkung in Bezug auf post-operative-Adhäsionen nachgewiesen werden (70,146).

Diese Patientinnengruppe profitiert auch von der Behandlung mit den bisher zugelassenen pharmakologischen Möglichkeiten als ergänzende oder alternative Therapie zur chirurgischen Sanierung (1,3,13). Da bei diesen Frauen das Hauptaugenmerk nicht mehr auf der Gewährleistung der Fertilität liegt, sondern auf der Unterdrückung der periodischen Ovarialfunktion und somit auf der Verringerung der Endometrioseläsionen und der damit zusammenhängenden Beschwerden (1,13).

Als Ergebnis meiner Literaturrecherche zeigen sich somit einige vielversprechende Therapieansätze, wobei bei allen Therapieoptionen noch weitere klinische Studien nötig sind um die jeweilige Pharmakotherapie mit der höchstmöglichen Sicherheit zum breiten Einsatz bei Endometriosepatientinnen zu bringen. Am erfolgversprechendsten bei diesen neuen Behandlungsansätzen ist meiner Meinung nach Pentoxifyllin, da es bereits in einigen Untersuchungen zu einer deutlichen Reduktion der Schmerzen führte und außerdem keinen Einfluss auf die Fertilität der Patientinnen hatte, was vor allem bei der Endometriosebehandlung mit Kinderwunsch von Vorteil ist.

5. Literaturverzeichnis

1. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie. 3. vollstä. Die Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. 1252 p.
2. Böcker W, Denk H, Heitz U, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologie. 5. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2015. 1126 p.
3. Weyerstahl T, Stauber M, Andergassen U. Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe [Internet]. 4. vollst. Stuttgart: Thieme; 2013 [cited 2020 Feb 20]. 732 p. Available from: <http://campus.thieme.de>
4. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, et al. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose. Geburtshilfe Frauenheilkd [Internet]. 2014;74(12):1104–18. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045l_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10-verlaengert.pdf%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26157194
5. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. Hum Reprod Update. 2012;18(6):682–702.
6. Samartzis EP, Imesch P, Fink D. Pathogenese der Endometriose. Gynäkologie. 2012;(3):6–10.
7. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair. Arch Gynecol Obstet. 2009;280(4):529–38.
8. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: A dysfunction and disease of the archimetra. Hum Reprod Update. 1998;4(5):752–62.
9. Forte A, Schettino MT, Finicelli M, Cipollaro M, Colacurci N, Cobellis L, et al. Expression pattern of stemness-related genes in human endometrial and endometriotic tissues. Mol Med. 2009;15(11–12):392–401.
10. Batt RE, Smith RA, Louis GMB, Martin DC, Chapron C, Koninckx PR, et al. Müllerianosis. Histol Histopathol. 2007;22(10):1161–6.
11. Kennedy S, Hadfield R, Mardon H, Barlow D. Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis. Hum Reprod. 1996;11(2):403–5.
12. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al.

- Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):947–52.
13. Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2., vollst. Dordrecht: Springer; 2013. 480 p.
 14. Engel J, Berkes E, Tinneberg HR. Klassifikation der Endometriose. *Gynäkologe*. 2015;48(3):200–8.
 15. Medicine AS for R. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817–21.
 16. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: The predictive value of the current classification system. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2679–85.
 17. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127(5):275–81.
 18. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;94(5):1609–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035>
 19. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1280–8.
 20. Kim JH, Han E. Endometriosis and Female Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2018;36(2):143–51.
 21. Gunther R, Walker C. Adenomyosis [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2020 Feb 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969690>
 22. Mettler L, Schollmeyer T, Lehmann-Willenbrock E, Schüppler U, Schmutzler A, Shukla D, et al. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *JSLs*. 2003;7(1):15–8.
 23. Schindler AE. Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose. *J für Fertil und Reproduktion*. 2007;17(4):22–7.
 24. Strehl JD, Hackl J, Wachter DL, Klingsiek P, Burghaus S, Renner SP, et al. Correlation of histological and macroscopic findings in peritoneal endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;7(1):152–62.

25. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. Diagnose und Therapie der tief-infiltrierenden Endometriose. *Dtsch Arztebl.* 2010;107(25):446–56.
26. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–12.
27. Hansen KA, Chalpe A, Eyster KM. Management of Endometriosis Associated Pain. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):439–48.
28. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 1995;64(5):898–902. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57899-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57899-6)
29. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Colombo A, Rognoni MT, Bolis G. Laparoscopic aspiration of ovarian endometriomas. Effect with postoperative gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *J Reprod Med Obstet Gynecol.* 1992;37(7):577–80.
30. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3000–7.
31. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: Results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Feb 25];12(2):106–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15904612>
32. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(3):292–8.
33. Armengol-Debeir L, Savoye G, Leroi AM, Gourcerol G, Savoye-Collet C, Tuech JJ, et al. Pathophysiological approach to bowel dysfunction after segmental colorectal resection for deep endometriosis infiltrating the rectum: A preliminary study. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2330–5.
34. Horace R, Rozsnayi F, Puscasiu L, Resch B, Belhiba H, Lefebure B, et al. Complications associated with two laparoscopic procedures used in the management of rectal endometriosis. *J Soc Laparoendosc Surg.* 2010;14(2):169–77.

35. Ballester M, Chereau E, Dubernard G, Coutant C, Bazot M, Darai E. Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis: Results of a prospective randomized trial comparing laparoscopy to open surgery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(4):303.e1-303.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.011>
36. Decker D, König J, Wardelmann E, Richter O, Popat S, Wolff M, et al. Terminal ileitis with sealed perforation - A rare complication of intestinal endometriosis: Case report and short review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;269(4):294–8.
37. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Feb 25];18(4):428–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622029>
38. Brown J, Crawford T, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis (Review). 2017;(1).
39. Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 2001;16(3):561–6.
40. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K. Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;76(4):712–6.
41. Ceyhan ST, Onguru O, Baser I, Gunhan O. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in ovarian endometriotic cysts and their relationship with angiogenesis. *Fertil Steril*. 2008;90(4):988–93.
42. Cho S, Park SH, Choi YS, Seo SK, Kim HY, Park KH, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(2):93–100.
43. Ebert AD, Bartley J, David M, Schweppe KW. Aromatasehemmer - Theoretisches konzept und bisherige erfahrungen in der endometriosetherapie. *Zentralbl Gynakol*. 2003;125(7–8):247–51.
44. Chen FY, Wang X, Tang RY, Guo ZX, Deng YZJ, Yu Q. New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(24):2984–93.
45. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain

- related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(1):100–2.
46. Gheorghisan-Galateanu AA, Gheorghiu ML. Hormonal therapy in women of reproductive age with endometriosis: An update. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2019;15(2):276–81.
 47. Falcone T, Flyckt R. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557–71.
 48. Mettler L. GnRH-Agonisten und add-back-Therapie-Indikation, Ergebnisse und Probleme bei Endometriosis genitalis. *Zentralbl Gynakol.* 2003;125(7–8):267–75.
 49. Seo JW, Lee DY, Kim SE, Yoon BK, Choi DS. Comparison of long-term use of combined oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back therapy versus dienogest to prevent recurrence of ovarian endometrioma after surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2019;236:53–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.032>
 50. Zhao R, Liu Y, Lu D, Wu Y, Wang X, Li W, et al. Chinese Medicine Sequential Therapy Improves Pregnancy Outcomes after Surgery for Endometriosis-Associated Infertility: A Multicenter Randomized Double-blind Placebo Parallel Controlled Clinical Trial. *Chin J Integr Med.* 2020;26(2):92–9.
 51. Estler C-J, Schmidt H. *Pharmakologie und Toxikologie : für Studium und Praxis.* 6. überarb. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2006. 1152 p.
 52. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Lehrbuch; 2016. 984 p.
 53. Schweppe KW. Stellenwert der Gestagene in der Behandlung endometriosebedingter Beschwerden - Eine Übersicht. *Zentralbl Gynakol.* 2003;125(7–8):276–80.
 54. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril [Internet].* 2016;106(7):1552-1571.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022>
 55. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf [Internet].* 2016 Jan 2 [cited 2020 Feb 25];15(1):21–30. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26576479>

56. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014;179:63–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.016>
57. Hammond CB, Haney AF. Conservative treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 1978;30(5):497–509.
58. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis* [Internet]. 3. überarb. Vienna: Springer-Verlag Vienna; 2011 [cited 2020 Feb 20]. 281 p. Available from: https://www.amazon.de/Kompendium-Pharmakologie-Gebräuchliche-Arzneimittel-Auflage/dp/B0161U19ES/ref=sr_1_15?__mk_de_DE=ÅMÅŽÕÑ&keywords=kompendium+der+pharmakologie&qid=1582188475&sr=8-15
59. Bizzarri N, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Tafi E, Ghirardi V, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Feb 25];15(13):1889–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069386>
60. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(11):1704–13.
61. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. 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.
62. Barra F, Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med*. 2020;9(1):154.
63. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;107(3):533–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>
64. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective

- analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2018;298(4):747–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4864-8>
65. Mechsner S. Zugelassene medikamentöse Therapiekonzepte bei Endometriose. 2018;1–10.
 66. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(4):359–65.
 67. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344(May):1–9.
 68. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: A patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):413–9.
 69. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;107(3):555–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.025>
 70. Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: A systematic review. *Fertil Steril*. 2012;98(3):529–55.
 71. Abushahin F, Goldman KN, Barbieri E, Milad M, Rademaker A, Bulun SE. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;96(4):939–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1136>
 72. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie*. 2. vollstä. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. 836 p.
 73. Wienhard J, Tinneberg HR. Alternative Behandlungsmöglichkeiten der endometriosebedingten Beschwerden. *Zentralbl Gynakol*. 2003;125(7–8):286–9.
 74. Ilhan M, Güragaç Dereli FT, Akkol EK. Novel Drug Targets with Traditional Herbal Medicines for Overcoming Endometriosis. *Curr Drug Deliv*. 2019;16(5):386–99.
 75. Low Dog T. Conventional and alternative treatments for endometriosis. *Altern Ther Health Med* [Internet]. 2001 [cited 2020 Feb 25];7(6):50–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712471>

76. J. Hackl, CC Hack, SP Renner, MW Beckmann. Endometriose und Naturheilkunde. *Gyne Aktuelles aus Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2017;1:23–6.
77. Teschke R, Gaus W, Loew D. Kava extracts: Safety and risks including rare hepatotoxicity. *Phytomedicine*. 2003;10(5):440–6.
78. Krüth P, Brosi E, Fux R, Mörike K, Gleiter CH. Ginger-Associated Overanticoagulation by Phenprocoumon. *Ann Pharmacother [Internet]*. 2004 Feb [cited 2020 Feb 25];38(2):257–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742762>
79. Setchell KDR, Cassidy A. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J Nutr*. 1999;129(3):758S-767S.
80. Su SJ, Yeh TM, Chuang WJ, Ho CL, Chang KL, Cheng HL, et al. The novel targets for anti-angiogenesis of genistein on human cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(2):307–18.
81. Sutrisno S, Aprina H, Simanungkalit HM, Andriyani A, Barlianto W, Sujuti H, et al. Genistein modulates the estrogen receptor and suppresses angiogenesis and inflammation in the murine model of peritoneal endometriosis. *J Tradit Complement Med [Internet]*. 2018;8(2):278–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.03.002>
82. Takaoka O, Mori T, Ito F, Okimura H, Kataoka H, Tanaka Y, et al. Daidzein-rich isoflavone aglycones inhibit cell growth and inflammation in endometriosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;181(July 2017):125–32.
83. Maia H, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health*. 2012;4(1):543–9.
84. Mendes da Silva D, Gross LA, Neto E de PG, Lessey BA, Savaris RF. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc*. 2017;1(4):359–69.
85. Zhao R. Strategies for Activating Blood Circulation-Regulating Gan (Liver)-Tonifying Shen (Kidney) Sequential Therapy of Endometriosis-Associated Infertility. *Chin J Integr Med*. 2019;25(4):243–5.
86. Chen S, Wang S, Rong P, Wang J, Qiao L, Feng X, et al. Acupuncture for visceral pain: Neural substrates and potential mechanisms. Evidence-based

- Complement Altern Med. 2014;2014.
87. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10).
 88. Huang H, Chen AY, Ye X, Li B, Rojanasakul Y, Rankin GO, et al. Myricetin inhibits proliferation of cisplatin-resistant cancer cells through a p53-dependent apoptotic pathway. *Int J Oncol*. 2015;47(4):1494–502.
 89. Feng J, Chen X, Wang Y, Du Y, Sun Q, Zang W, et al. Myricetin inhibits proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem*. 2015;408(1–2):163–70.
 90. Ong KC, Khoo HE. Biological effects of myricetin. *Gen Pharmacol*. 1997 Aug 1;29(2):121–6.
 91. Xie J, Zheng Y. Myricetin protects keratinocyte damage induced by UV through I κ B/NF κ B signaling pathway. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):444–9.
 92. Chobot V, Hadacek F. Exploration of pro-oxidant and antioxidant activities of the flavonoid myricetin. *Redox Rep*. 2011;16(6):242–7.
 93. Park S, Song G, Lim W. Myricetin inhibits endometriosis growth through cyclin E1 down-regulation in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem [Internet]*. 2020;78:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108328>
 94. Muñoz-Hernando L, Muñoz-Gonzalez JL, Marqueta-Marques L, Alvarez-Conejo C, Tejerizo-García Á, Lopez-Gonzalez G, et al. Endometriosis: Alternative methods of medical treatment. *Int J Womens Health*. 2015 Jul 11;7:595–603.
 95. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SSC, Adamson GD, Powers TW, et al. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1151–6.
 96. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SSC. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertil Steril*. 1996;65(1):23–8.
 97. Ioffe OB, Zaino RJ, Mutter GL. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol*. 2009;22(3):450–9.
 98. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis and treatment. *F1000 Res [Internet]*. 2019;8. Available

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480968/>

99. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res.* 2005;65(10):215–31.
100. Dhanabal M, Ramchandran R, Waterman MJF, Lu H, Knebelmann B, Segal M, et al. Endostatin induces endothelial cell apoptosis. *J Biol Chem.* 1999;274(17):11721–6.
101. Dhanabal M, Ramchandran R, Volk R, Stillman IE, Lombardo M, Iruela-Arispe ML, et al. Endostatin: Yeast production, mutants, and antitumor effect in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1999;59(1):189–97.
102. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA, Rohan RM, Efstathiou JA, Short SM, et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril.* 2005;84(SUPPL. 2):1144–55.
103. Becker CM, Sampson DA, Short SM, Javaherian K, Folkman J, D'Amato RJ. Short synthetic endostatin peptides inhibit endothelial migration in vitro and endometriosis in a mouse model. *Fertil Steril.* 2006;85(1):71–7.
104. Becker CM, Wright RD, Satchi-Fainaro R, Funakoshi T, Folkman J, Kung AL, et al. A novel noninvasive model of endometriosis for monitoring the efficacy of antiangiogenic therapy. *Am J Pathol [Internet].* 2006;168(6):2074–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2006.051133>
105. Nap AW, Dunselman GAJ, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JLH, Groothuis PG. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril.* 2005;83(3):793–5.
106. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GAJ, Bouma-Ter Steege JCA, Thijssen VLJL, Evers JLH, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1089–95.
107. Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy - Endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res.* 2006;312(5):594–607.
108. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis. A historical review. *Leuk Res.* 2009;33(5):638–44.
109. Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem H, et al. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature.* 1990;348(6301):555–7.
110. Benny O, Fainaru O, Adini A, Cassiola F, Bazinet L, Adini I, et al. An orally delivered small-molecule formulation with antiangiogenic and anticancer

- activity. *Nat Biotechnol.* 2008;26(7):799–807.
111. Salmeri FM, Laganà AS, Sofo V, Triolo O, Sturlese E, Retto G, et al. Behavior of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages. *Reprod Sci.* 2015;22(2):165–72.
 112. Chae U, Min JY, Kim SH, Ihm HJ, Oh YS, Park SY, et al. Decreased progesterone receptor B/A ratio in endometrial cells by tumor necrosis factor- α and peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1468–74.
 113. Önalın G, Tohma YA, Zeynelođlu HB. Effect of Etanercept on the Success of Assisted Reproductive Technology in Patients with Endometrioma. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(4):358–64.
 114. Balasch J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Martínez-Román S, Manau D, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: A pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 1997;12(9):2046–50.
 115. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline After Conservative Surgery for Endometriosis: A Randomized, Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2020 Feb 25];15(1):62–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262146>
 116. Novella-Maestre E, Carda C, Ruiz-Sauri A, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Identification and Quantification of Dopamine Receptor 2 in Human Eutopic and Ectopic Endometrium: A Novel Molecular Target for Endometriosis Therapy1. *Biol Reprod.* 2010;83(5):866–73.
 117. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1686–90.
 118. Shifren JANL, Taylor N, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3112–8.
 119. Hamid AMSA, Madkour WAI, Moawad A, Elzaher MA, Roberts MP. Does Cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH

- agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4):677–82.
120. Laschke MW, Schwender C, Scheuer C, Vollmar B, Menger MD. Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions in vivo. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2308–18.
 121. Wang J, Man GCW, Chan TH, Kwong J, Wang CC. A prodrug of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) serves as a novel angiogenesis inhibitor in endometrial cancer. *Cancer Lett* [Internet]. 2018;412:10–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.054>
 122. Wang CC, Xu H, Man GCW, Zhang T, Chu KO, Chu CY, et al. Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice. *Angiogenesis*. 2013;16(1):59–69.
 123. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, Seval Y, Cakmak H, Arici A, et al. Statins Inhibit Growth of Human Endometrial Stromal Cells Independently of Cholesterol Availability. *Biol Reprod*. 2006;75(1):107–11.
 124. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Narahara H. Simvastatin inhibits the proliferation and the contractility of human endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;92(6):2097–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.055>
 125. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, Bielecki R, Gotlieb L, Ryan E, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril*. 2007;87(2):257–62.
 126. Zhang GQ, Tao YK, Bai YP, Yan ST, Zhao SP. Inhibitory Effects of Simvastatin on Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Vascular Endothelial Cells. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(8):950–5.
 127. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Feb 25];94(7):2489–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366846>
 128. Almassinokiani F, Mehdizadeh A, Sariri E, Rezaei M, Almasi A, Akbari H, et al. Effects of simvastatin in prevention of pain recurrences after surgery for endometriosis. *Med Sci Monit*. 2013;19(1):534–9.
 129. Waiyaput W, Pumipichet S, Weerakiet S, Rattanasiri S, Sophonsritsuk A. Effect

- of simvastatin on monocyte chemoattractant protein-1 expression in endometriosis patients: A randomized controlled trial. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):1–7.
130. Skaper SD, Facci L, Fusco M, Della Valle MF, Zusso M, Costa B, et al. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2014;22(2):79–94.
 131. Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wenger JM, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013;168(2):209–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.009>
 132. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15).
 133. Scarpellini F, Sbravia M, Lecchini S, Scarpellini L. Anti-angiogenesis treatment with thalidomide in endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril*. 2002;78:87.
 134. Escudero-Lara A, Argerich J, Cabañero D, Maldonado R. Disease-modifying effects of natural Δ^9 -tetrahydrocannabinol in endometriosis-associated pain. *Elife*. 2020;9:1–17.
 135. Armour M, Sinclair J, Chalmers KJ, Smith CA. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: A national online survey. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):1–8.
 136. Güney M, Oral B, Karahan N, Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril*. 2008;89(4):934–42.
 137. Yildirim G, Attar R, Ozkan F, Kumbak B, Ficicioglu C, Yesildaglar N. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;93(6):1787–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.021>
 138. Paul S, Sharma AV, Mahapatra P Das, Bhattacharya P, Reiter RJ, Swarnakar S. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res*. 2008;44(4):439–49.
 139. Paul S, Bhattacharya P, Mahapatra P Das, Swarnakar S. Melatonin protects

- against endometriosis via regulation of matrix metalloproteinase-3 and an apoptotic pathway. *J Pineal Res.* 2010;49(2):156–68.
140. Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1 β -induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3213–8.
141. Oner G, Ozcelik B, Ozgun MT, Serin IS, Ozturk F, Basbug M. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum Reprod.* 2010;25(4):932–7.
142. Yilmaz B, Sucak A, Kilic S, Aksakal O, Aksoy Y, Lortlar N, et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;202(4):368.e1-368.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.873>
143. Yee LD, Williams N, Wen P, Young DC, Lester J, Johnson M V., et al. Pilot study of rosiglitazone therapy in women with breast cancer: Effects of short-term therapy on tumor tissue and serum markers. *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):246–52.
144. Blitek A, Szymanska M. Regulation of expression and role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in luminal epithelial and stromal cells of the porcine endometrium. *Theriogenology* [Internet]. 2019;127:88–101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.01.002>
145. Lebovic DI, Mwenda JM, Chai DC, Mueller MD, Santi A, Fisseha S, et al. PPAR-gamma receptor ligand induces regression of endometrial explants in baboons: A prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Fertil Steril.* 2007;88(4 SUPPL.):1108–19.
146. Hasegawa A, Yoshino O, Osuga Y, Kodama A, Takamura M, Nishii O, et al. Hyaluronic acid reagent suppressed endometriotic lesion formation in a mouse model. *Fertil Steril* [Internet]. 2010;93(8):2757–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.053>
147. Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. Interleukin-12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. *Cytotechnology.*

- 2011;63(2):133–41.
148. Altintas D, Kokcu A, Kandemir B, Cetinkaya MB, Tosun M. Efficacy of imiquimod, an immunomodulatory agent, on experimental endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(2):401–5.
 149. Aytan H, Caglar P, Uygur D, Zergeroglu S, Batioglu S. Effect of the immunomodulator leflunomide on the induction of endometriosis in an experimental rat model. *Fertil Steril*. 2007;87(3):698–701.
 150. Ocal G, Kokcu A, Cetinkaya MB, Tosun M, Kefeli M, Kandemir B. Efficacy of levamisole on experimental endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;99(1):38–42.
 151. Leconte M, Nicco C, Ng C, Chéreau C, Chouzenoux S, Marut W, et al. The mTOR/AKT inhibitor temsirolimus prevents deep infiltrating endometriosis in mice. *Am J Pathol* [Internet]. 2011;179(2):880–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.04.020>
 152. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Holstein JH, Vollmar B, Menger MD. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol*. 2006;149(2):137–44.