

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Medikamentöse Schmerztherapie der Endometriose

Halis G, Kopf A, Oehmke F, Ebert AD

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Österreich), 32-39

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 29-36

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz



cobagin[®]

Suspension

Das Natürliche vollkommene Intimpflege Konzept

Präventiv • Begleitend • Nachsorgend

Treffen Sie eine Entscheidung für das Wohl Ihrer Patientinnen

- » Hormonfrei, ohne Silikone und austrocknender Paraffine
- » Funktionseiwiese bilden eine selektive Barriere und fördern die Regeneration der Epithelien
- » Anhaltend feuchtigkeitsspendend, ohne an der Kleidung zu kleben und ohne unangenehmes Nässeempfinden

Eine einzigartige Komposition aus

- » Natürlich regulierenden Proteinen
- » Entspannendem Orangenschalenöl
- » Sonnenblumen – und Jojobaöl
- » Antibakteriellem Rosmarinöl
- » Regenerierendem Lavendelextrakt
- » Förderndem Lavendelöl

cobagin Suspension ist geeignet bei

- » Unspezifischen Reizungen
- » Wiederkehrenden Irritationen
- » Trockener und rissiger Epithelien
- » Medikamentösen Therapien-
Begleitend als Intimpflege

Von jeder Apotheke über Grosshändler als Dispo-Artikel bestellbar.

Fordern Sie weitere Informationen und Muster an.



 DE-PZN: 7635173

 AT-PZN: 4009417

 Pharmacode: 5082936

Medikamentöse Schmerztherapie der Endometriose

G. Halis¹, A. Kopf², F. Oehmke³, A. D. Ebert⁴

Kurzfassung: Die Therapie der Endometriose-assoziierten Schmerzen ist eine Herausforderung in der ärztlichen Praxis. Die derzeit bekannten medikamentösen endokrinen Behandlungskonzepte wurden in Metaanalysen als äquivalent gewertet. So wird die Wahl des primären Therapieansatzes bestimmt durch die Lebenssituation der Patientin (z. B. Kinderwunsch), den Leidensdruck, das Nebenwirkungsprofil und auch durch die Kosten der Medikamente. Eine histologische Sicherung der Endometriose im Rahmen einer operativen Laparoskopie steht am Anfang des Behandlungskonzeptes.

In der Praxis besteht die Therapie der Endometriose und des damit assoziierten Schmerzes überwiegend in der Gabe oraler Kontrazeptiva (OC) und verschiedener nicht steroidaler Antiphlogistika (NSAID). Bevorzugt werden sollten niedrig dosierte, monophasische OC-Präparate in der Nonstop-Anwendung. Alternativ stehen Gestagene zur Verfügung, die oral, als Depot-Injektion oder als Spirale differenziell appliziert werden können. In Fällen ausgedehnter Endometriose (Stadien rASRM III und IV) ist die primäre Gabe von GnRH-Analoga mit Add-back-Therapie sinnvoll. Diese Stufung ist nicht als starres Schema

zu verstehen. Alle genannten medikamentösen Therapeutika sind rein symptomatisch und überwiegend kontrazeptiv. Doch selbst beim Einsatz dieser effizienten endokrinen Präparate ist mit hohen Rezidivraten zu rechnen. Wenn medikamentöse Therapiekonzepte nicht greifen oder die Nebenwirkungen von der Patientin nicht toleriert werden, sollte eine erneute sanierende Operation angestrebt werden, ggf. gefolgt von einem nochmaligen Versuch der medikamentösen Therapie.

Die Indikation zur Verschreibung von Opioiden, Koanalgetika oder zur Durchführung neuroablativer Verfahren sollte bei Patientinnen mit chronischen Schmerzzuständen nach Prüfung aller medikamentösen und operativen Möglichkeiten in Zusammenarbeit mit einem Schmerztherapeuten, einem erfahrenen Operateur und ggf. einem Psychotherapeuten gestellt werden.

Abstract: Drug Therapy of Endometriosis. Therapy of endometriosis associated pain might be a challenge even for the experienced clinician. Common endocrine methods of treatment might be considered as more or less equivalent. The choice of therapy

should take into consideration life-style and circumstances (e. g. family planning) of the patient, side-effects and costs of the medication.

Most clinicians will chose oral contraceptives (OC) and NSAID for the treatment of endometriosis associated pain. There are data suggesting that preferential treatment might be low dosage OC, given non-stop. An alternative might be gestagenes, which are given oral, as depot-injection or intrauterine device. In cases of extended disease (rASRM III or IV) GnRH-analoga combined with an add-back therapy are recommended. These recommendations must not be considered as a rigid therapy plan – and may vary from patient to patient. If medical treatment is not successful surgery should be taken into consideration, and if needed be followed by a new trial of drug therapy.

Prescription of opioids and co-analgesics or neuroablative surgery should only be taken into consideration after thorough investigation of all treatment possibilities and after consultation with a pain therapist, an experienced surgeon and if needed with a psychotherapist. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (2): 32–39.**

Einleitung

Endometriose ist eine chronische, östrogenabhängige Erkrankung der Frau im reproduktionsfähigen Alter. Allein in Deutschland ist über eine Million Frauen betroffen. Die Leitsymptome der Erkrankung sind Infertilität, Blutungsstörungen (65 %) und vor allem Schmerzen wie chronische Unterbauchschmerzen und Dysmenorrhoe (90 %), Dyspareunie (60 %), Dyschezie (70 %) und Dysurie (10 %) [1]. Aber auch unspezifische Beschwerden wie Rückenschmerzen, besonders perimenstruelle Blähungen oder Kopfschmerzen und Fatigue-ähnliche Empfindungsstörungen sind häufig.

Die Therapie der Schmerzen bei der Endometriose ist erschwert durch

- methodologische Differenzen und Schwierigkeiten, „Schmerz“ zu messen,
- ein mangelhaftes Verständnis der Mechanismen der Schmerzentstehung durch Endometriose,
- Schwierigkeiten, den Erfolg der medikamentösen und chirurgischen Therapien mit Placebo zu vergleichen,
- die Tendenz chronischer Schmerzen, umgebende Organe systeme progressiv mit einzubeziehen.

Aus dem ¹Kinderwunsch- und Endometriosezentrum Berlin, dem ²Schmerzzentrum, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Stein), dem ³Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen (Direktor: Prof. Dr. H.-R. Tinneberg) und dem ⁴Endometriosezentrum Berlin-Brandenburg, Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Vivantes Humboldt-Klinikum (Direktor: Prof. Dr. A. D. Ebert

Korrespondenzadresse: Dr. med. Gülden Halis, Kinderwunsch- und Endometriosezentrum Berlin (kez-berlin), D-10789 Berlin, Rankestraße 34, E-Mail: halis@kez-berlin.de

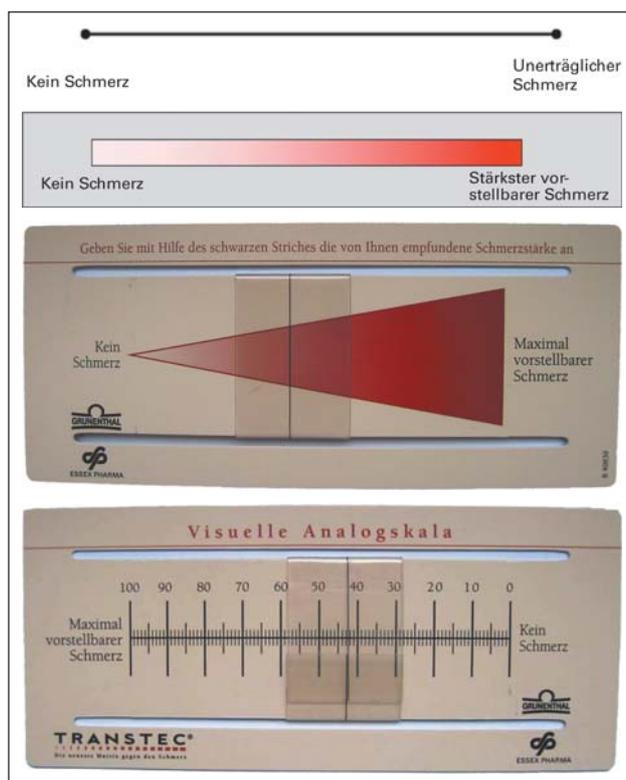


Abbildung 1: Beispiele für visuelle Analogskalen

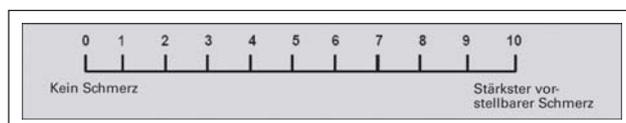


Abbildung 2: Beispiel für numerische Analogskala

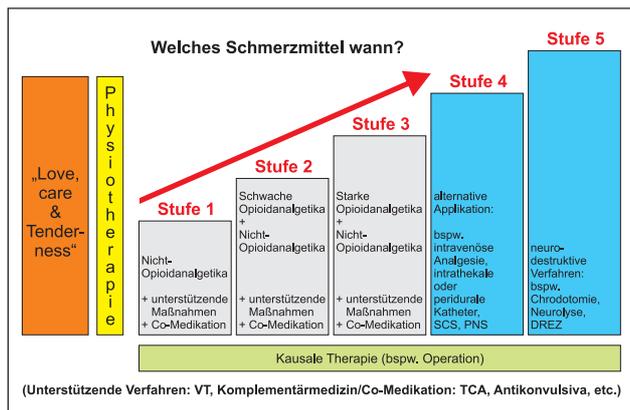


Abbildung 3: Erweitertes WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie

Zwischen der Schmerzsymptomatik und dem Stadium der Erkrankung gibt es keine Korrelation – das subjektive Schmerzempfinden der Patientinnen ist sehr unterschiedlich [2, 3].

Zur Beurteilung des Analgesieerfolges im Verlauf der Schmerztherapie müssen die subjektive Schmerzlinderung und die Verbesserung funktionaler Parameter regelmäßig und konsequent gemessen werden. Hierfür haben sich sogenannte Analogskalen (VAS = visuelle Analogskala oder NAS = numerische Analogskala) bewährt (Abb. 1, 2).

Auch ein durch die Patientin auszufüllender Schmerzfragebogen (ggf. unter Mithilfe des Arztes) kann die Dokumentation und Beurteilung des Therapieerfolgs erleichtern.

Grundlage der Beschwerden sind zwar die Endometriose-Läsionen, aber Schmerz entsteht auf vielfältigen Ebenen. So sind Komponenten, die bei der Therapie nicht außer Acht gelassen werden dürfen, die Psyche (Angst, Depression), soziale Probleme (Isolation durch die Erkrankung, Partnerschaftsprobleme oder -verlust und berufliche Einschränkungen), aber auch Spiritualität (Sinnverlust des Lebens durch chronische Erkrankung).

Bei der Therapieplanung (Abb. 3) sollte daher immer Raum bleiben für einen persönlichen Therapeuten, der die Patientin „als ganzes Individuum“ kennt, betreut und in schweren Krankheitsphasen Zuspruch leisten kann („tender loving care“). Für ein umfassendes schmerztherapeutisches Regime sollten auch Physiotherapie und unterstützende Verfahren wie Verhaltenstherapie (VT), Komplementärmedizin (Traditionelle Chinesische Medizin mit oder ohne Akupunktur, Yoga) und Komedikationen wie Trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden.

Für die Therapieentscheidung ist wesentlich, dass alle NSAID in der Therapie der Dysmenorrhoe gleich wirksam sind und bisher keine Aussage vorliegt, ob eines der Präparate sicherer als ein anderes ist [4] und ob GnRH-Analoga und OC gleich wirksam in der Therapie der Dysmenorrhoe bei Endometriose sind [5].

In die Therapieentscheidung müssen daher neben „evidence based medicine“-Angaben auch Bedürfnisse der Patientin (Kinderwunsch oder Verbesserung der Lebensqualität) ein-

Tabelle 1: Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID) in der Therapie der Endometriose

Präparat-Zusammensetzung	Empfohlene Dosierung	Kommentar
Diclofenac	50–150 mg/d (2–3 x tgl.) oder 100 mg Retard-tabletten/d	Cave: erhöhtes Ulkusrisiko, Ulkus-Prophylaxe mit Therapiebeginn (alle NSAID vergleichbar)
Ibuprofen	200–2400 mg/d (3–4 x tgl.) oder Ibuprofen 800 mg retard (max. 3 x 800 mg/d)	Schlaflosigkeit, Asthma, Alopezie, psychot. Reaktionen, Gewichtszunahme (Ödembildung, Risiko für alle NSAID vergleichbar), ↑ VTE
Naproxen	500–1000 mg/d (2–4 x tgl.)	Cave: bei Metamizol-Na anaphylaktische Reaktion
Metamizol-Na	8–16 mg pro kg Körpergewicht bis 4 x tgl.	Ödeme, Diarrhoe, Schwindel; selten Arrhythmien und kardiovaskuläre Ereignisse; keine ausreichenden Erfahrungen in der Schwangerschaft und Stillzeit
Celecoxib	2 x 200–400 mg/d	

fließen, aber auch Nebenwirkungsprofil und die Kosten sowie die klinische Erfahrung des Therapeuten.

■ Nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID)

NSAID beeinflussen weder die Endometriose-Läsionen noch den Verlauf der Erkrankung; über die Langzeiteinnahme liegen bisher keine Daten vor. Trotzdem gelten sie in der Praxis als Mittel der ersten Wahl. Die Wirksamkeit der NSAID wurde in randomisierten, kontrollierten Studien für die primäre Dysmenorrhoe bestätigt [6–11].

Die aktuelle Cochrane Database kommt zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen NSAID bei Dysmenorrhoe gibt – vor den unerwünschten Wirkungen wird gewarnt [12].

Die in der gynäkologischen Praxis am häufigsten verwendeten NSAID sind die in ihrer Wirkung vergleichbaren präferenziellen Cyclooxygenase-Inhibitoren Ibuprofen und Diclofenac (Tab. 1). Seit 1999 sind selektive **Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren** auf dem Markt. Im Vergleich zu den unspezifischen COX-Hemmern sollten einerseits die unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen bei den selektiven COX-2-Hemmern um mehr als die Hälfte vermindert sein. Diese Ergebnisse sind in neueren Studien relativiert worden. Außerdem ist das Blutungsrisiko durch fehlende Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung reduziert [13–16]. Andererseits wurde gezeigt, dass selektive COX-2-Inhibitoren die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen erhöhen [17–19], bei Risikopatienten auch nach kurzfristiger Gabe [20]. Allerdings betrifft dies kaum die Frauen mit Endometriose.

Tabelle 2: Gestagene in der Therapie der Endometriose: Sekretorische Transformation östrogenvorbehandelten Endometriums. NW: Durchbruchblutungen (40–80 %), Gewichtsprobleme und Wasserretention (40–50 %), Akne (20 %), Brustspannen (10 %), Kopfschmerzen (10 %), Hitzewallungen, trockene Scheide, Haarausfall, Knochendichteverlust, Stimmungsschwankungen (10 %) sowie die Beeinflussung des atherogenen Indexes (↑ LDL, ↓ HDL). Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels (↓ Glukosetoleranz, ↑ Insulinresistenz)

Präparat-Zusammensetzung	Empfohlene Dosierung	Kommentar
1. Progesteronderivate		
Medroxyprogesteronacetat (MPA)	50–100 mg	↑ VTE Bei sensiblen Frauen Hautprobleme Mastodynie ↑ Gefäßwiderstand
Medrogeston	5–10 mg	
Dydrogesteron	25–75 mg	Leichte natriuretische Wirkung
2. Nortestosteronderivate		
Lynestrenol	10 mg	Chloasma Veränderung Zervixsekret Candidiasis Mastodynie
Norethisteronacetat	10 mg	Cave! bei Sängerinnen: Stimmveränderungen! Übelkeit
Levonorgestrel	0,03 mg	Möglichkeit androgener Restwirkung Gestagen d. 3. Generation
Desogestrel	0,075–0,15 mg (1–2 Dragees täglich)	Hautprobleme Kopfschmerzen Mastodynie Alopezie ↑ VTE

Interessanterweise wurde die Expression der COX-2 in normalem Endometrium und die Überexpression in Endometriose-Läsionen sowie in der Adenomyosis uteri beschrieben [21], sodass selektive COX-2-Inhibitoren auch einen additiven kausalen Therapieansatz darstellen könnten. Tierexperimentelle Studien belegen, dass die COX-2-Überexpression Tumoreigenschaften wie Zelladhäsion, Apoptose, Invasivität und Angiogenese moduliert [22–24].

Bei Endometriose wurde die Wirksamkeit des spezifischen COX-2-Inhibitors Rofecoxib (25 mg/d) gegenüber einem Placebo in der Therapie des Endometriose-assoziierten Schmerzes geprüft. Eine signifikante rezidivfreie Verbesserung der Unterbauchschmerzen und der Dyspareunie (sogar sechs Monate nach Beendigung der Studie unter Rofecoxib) wurde beschrieben, während in der Placebogruppe zwei Rezidive auftraten. Aufgrund von Nebenwirkungen in der Langzeittherapie wurde Rofecoxib vom Markt genommen.

■ Endokrine Therapieansätze

Der Wirkmechanismus der endokrinen Therapieansätze basiert zumeist in der antiöstrogenen Wirkung auf das Endometrium,

die zu einer sekretorischen Umwandlung und Dezidualisierung des proliferierten Endometriums, gefolgt von der Atrophie des Endometriosegewebes, führen soll.

Gestagene

Durch Gestagene (Gestagenmonotherapie und kombinierte „Pille“; Tab. 2) kommt es zur Verminderung der ovariellen Steroidsynthese, somit konstant niedrigeren Östrogenspiegeln.

Die antiöstrogene Wirkung resultiert in einer Verminderung der östrogenabhängigen Proliferation, es kommt zur sekretorischen Transformation, zur Atrophie des Endometriums und auch Ruhigstellung des Myometriums. Es wird ein schwangerschaftsähnlicher hormoneller Zustand erreicht („Pseudo-Pregnancy-Regime“). Dies wird auf molekularer (Downregulierung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren) und biochemischer Ebene (Hemmung der Prostaglandinsynthese und lokaler Östrogen-Synthese) erreicht.

Außerdem kommt es durch die Reduktion von Entzündungsmediatoren in der Peritonealflüssigkeit zu einer antiinflammatorischen Wirkung. Gestagene scheinen die **Apoptoserate** im Endometrium zu erhöhen und auf molekularer Ebene eine **Hemmung der Matrixmetalloproteinase** (MMP), die für die Implantation und das ektope Wachstum von Endometrium essenziell sind, zu bewirken [25–27].

Kürzlich wurden 27 Studien zur Wirksamkeit verschiedener Gestagene in der Therapie der symptomatischen Endometriose analysiert [28]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Gestagene effektiv sind und vergleichbar gut wirken wie GnRH-a oder Danazol, um temporäre Schmerzfreiheit zu erzielen (EBM Level I; Kategorie A).

In Deutschland werden für die orale Gestagenbehandlung überwiegend Norethisteronacetat, Lynestrenol oder Medroxyprogesteronacetat eingesetzt (Tab. 2). Die Rezidivraten liegen zwischen 12 und 34 %. Die Nachbeobachtungszeiten variierten zwischen 6 und 17 Jahren [29, 30]. Die Konzeptionsrate (Empfängnisrate) nach Therapie liegt bei 44 % [28].

Gestrinon

Gestrinon ist ein Derivat des 19-Nortestosterons mit antiöstrogenen, antigestagenen, androgenen sowie antigonadotropen Eigenschaften. Unter der Therapie kommt es zu einer Reduktion der Endometriose-Läsionen, aber nicht zu ihrem Verschwinden. Bei 50–100 % der Frauen kommt es zu einer Amenorrhoe, die scheinbar dosisabhängig ist. Ein Vorteil von Gestrinon liegt bei oraler Einnahme in seiner langen Halbwertszeit (28 Stunden) [28].

Mehrere große prospektiv-randomisierte Studien belegten eine äquivalente Wirkung im Vergleich mit Danazol [31, 32] oder GnRH-Agonisten [33]. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und ähnlich denen des Danazol, doch weit geringer ausgeprägt [31]. Beschrieben werden u. a. Übelkeit, Muskelkrämpfe, Hitzewallungen und androgene Effekte wie Gewichtszunahme, Akne und Seborrhoe. Unter Gestrinon ist auf sichere Kontrazeption zu achten, da es zur Maskulinisierung des Fetus kommen kann [34] (EBM Level I; Kategorie A).

Tabelle 3: Orale Kontrazeptiva in der Therapie der Endometriose: Erreichen eines sog. „Pseudo-Pregnancy-Regimes“: NW: Durchbruchblutungen, Übelkeit, Brustspannen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen.

Präparat-Zusammensetzung	Empfohlene Dosierung	Kommentar
Ethinylestradiol 0,03 mg Dienogest 2 mg	1 x 1 Dragee	Gute antiproliferative Wirkung Kopfschmerzen Gewichtszunahme ↑ VTE
Ethinylestradiol 0,035 mg Norgestim 0,25 3. Generation	1 x 1 Dragee	Kopfschmerzen, Hautreaktionen, Chloasma, Natrium-, Wasserretention (Gewichtszunahme), Brustspannen, ↑ VTE
Ethinylestradiol 0,03 mg Gestoden 0,075 mg 3. Generation	1 x 1 Dragee	Einfluss auf NNR- u. SD-Funktion, Blutdruck
Levonorgestrel 2. Generation	0,03 mg	Möglichkeit androgener Restwirkung
Norethisteronacetat 2. Generation	10 mg	Cave! bei Sängerinnen: Stimmveränderungen; Übelkeit

Gestagen-Intrauterin-Pessar

Ein mit Levonorgestrel beschichtetes Intrauterin-Pessar (LNG-IUD) ermöglicht die lokale intrauterine Gestagentherapie ohne Hemmung der ovariellen Hormonproduktion und mit nur geringer systemischer Wirkung [35]. In zwei Studien wurde die Wirkung dieses IUD bezüglich der Schmerzreduktion bei Endometriose getestet. In beiden Studien wurde eine hohe Patientenzufriedenheit beschrieben [36, 37]. Die bisherigen Ergebnisse zur Anwendung des LNG-IUD sind insbesondere für Frauen mit Dyspareunie und Dysmenorrhoe bei Adenomyosis uteri oder rektovaginaler Endometriose vielversprechend [38, 39].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie war das LNG-IUD im Vergleich zu abwartendem Management nach einer laparoskopischen Therapie bei symptomatischer Endometriose effektiver in der Reduktion der Dysmenorrhoe [39].

Aufgrund des in Serum und Peritonealflüssigkeit nachweisbaren LNG-Levels scheint das IUD auch für die Behandlung der peritonealen Endometrioseformen geeignet. Lockhat konnte eine Reduktion der Läsionen (beurteilt nach dem rASRM-Score bei einer Second-Look-Laparoskopie) nach sechs Monaten Therapie mit dem LNG-IUD belegen. Blutungsmenge und Höhe des Schmerzes, gemessen an einer VAS, waren reduziert bei einem 3-Jahres-Follow-up [37]. So erscheint das LNG-IUD nach der bisherigen Studienlage ein gutes Mittel zur Langzeitanwendung. Das IUD ist für die Indikation „Endometriose“ bzw. „Adenomyose“ nicht zugelassen, wohl aber für die Hypermenorrhoe. Schmierblutungen gehören zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (EBM Level II; Kategorie B).

Tabelle 4: GnRH-Analoga in der Therapie der Endometriose: „Funktionelle Oophorektomie“ (hypogonadotroper, hypogonadaler Zustand). NW: Hitzewallungen und Schweißausbrüche (80–90 %), Schlafstörungen (60–90 %), Trockenheit der Scheide (30 %), Kopfschmerzen (20–30 %), Stimmungsänderungen (10 %).

Präparat-Zusammensetzung	Empfohlene Dosierung	Kommentar
Goserelinacetat 3,8 mg	3,8 mg/4 Wochen Implantat s.c.	Hitzewallungen Schweißausbrüche
Leuporelinacetat 3,75 mg	3,75 mg bzw. 11,25/4 Wochen	Kopfschmerzen Schlaflosigkeit Scheidentrockenheit
Leuporelinacetat 11,25 mg	Retard-Microkapseln s.c., i.m.	Stimmungs- veränderungen
Triptorelinacetat 4,12 mg		Abnahme der Knochendichte Veränderung/ Abnahme der Libido
Buserelinacetat	3–4 x 300 µg täglich	Gewichtszunahme
Nafarelinacetat	2–4 x 460 µg täglich	

Orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva (OC) (Tab. 3) werden neben den NSAID und den Gestagenen in der Praxis sehr häufig zur Behandlung der primären und sekundären Dysmenorrhoe eingesetzt.

Es kommt zu einer antigonadotropen Wirkung und zur Suppression der ovariellen Östrogenproduktion. Es sollen über einen hypoöstrogenen, hypergestagenen Zustand die Dezidualisierung, die bindegewebige Umwandlung und die Atrophie der Endometriose-Läsionen bewirkt werden. Bewährt haben sich gestagenbetonte monophasische Kombinationspräparate, die z. B. Desogestrel oder Dienogest enthalten und nonstop über mindestens 6 Monate appliziert werden. Wenn die Präparate gut vertragen werden, können sie über 1–2 Jahre verschrieben werden. Die Vorteile gegenüber den reinen Gestagenmonopräparaten liegen in der besseren Zykluskontrolle (weniger Durchbruchblutungen auch bei der Nonstop-Einnahme) und dem höheren antikonzepativen Schutz bei jungen Frauen. Ein Nachteil ist in dem höheren Thromboserisiko zu sehen.

Verschiedene OC sind teilweise ohne Placebo-Kontrollen als initialer Therapieansatz zur Behandlung der primären Dysmenorrhoe mit gutem Erfolg getestet worden [38, 40, 41].

In einer nicht kontrollierten Studie wurde die kontinuierliche Gabe eines OC, nachdem die zyklische Gabe versagt hatte, analysiert, wobei geschlussfolgert wurde, dass die kontinuierliche Applikation der zyklischen OC-Gabe überlegen zu sein scheint [42, 43].

Die Effektivität der verschiedenen OC in der Schmerztherapie scheint nach Studienlage vergleichbar zu sein. Da es aber keinen direkten Vergleich der Pillenpräparate gibt, sollte die Wahl nach dem Nebenwirkungsprofil getroffen werden, so sollten z. B. bei androgenen Beschwerden wie Akne und Hirsutismus eher Präparate mit antiandrogener Wirkung gegeben werden. Bei Therapieversagen eines Präparates ist der Wechsel auf ein anderes OC nicht sinnvoll (EBM Level I; Kategorie A).

GnRH-Agonisten und -Antagonisten

GnRH-Agonisten (Tab. 4) binden mit einer verlängerten Halbwertszeit an die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse. Nach einem

anfänglichen Gonadotropin-Flush kommt es zur Downregulierung der Gonadotropine LH und FSH, d. h. zu einem hypogonadotropen, hypogonadalen Zustand. Diese „funktionelle Oophorektomie“ bewirkt eine Reduktion der endogenen Östradiolproduktion der Ovarien entsprechend den Werten menopausaler Frauen. Für gewöhnlich wird eine Amenorrhoe erreicht.

Eine kontrollierte randomisierte Studie verglich das GnRH-a Leuprorelinacetat mit einem Placebo. Es wurde eine deutliche Schmerzreduktion in der Gruppe der GnRH-a dokumentiert [44].

In zahlreichen Studien wurden GnRH-a mit Danazol verglichen, wobei vergleichbare Therapieeffekte belegt wurden [45–54].

Auch die Effektivität von OC gegenüber GnRH-Agonisten wurde geprüft: In einer Studie mit 57 Frauen war die zyklische OC-Gabe weniger effektiv in der Dysmenorrhoe-therapie, fast gleich effektiv in der Dyspareunietherapie und gleich effektiv in der Therapie unspezifischer Unterbauchbeschwerden [55].

Die in Tabelle 4 aufgeführten Präparate führten je nach Schweregrad der Endometriose zu einer signifikanten Reduzierung des rASRM-Scores (revised American Society of Reproductive Medicine Score – Stadieneinteilung anhand der Endometrioseherde [Größe, Tiefe, Lokalisation] und der Adhäsionen [dicht, schleierartig]) auf 42–51 % (20 Wochen Behandlungsdauer) sowie zu einer Verbesserung der Symptome, insbesondere der Schmerzen, in 73–89 % [44, 45]. Nur für GnRH-Analoga ist eine wirksame Schmerzreduktion nach Versagen einer anderen primären hormonellen Schmerztherapie gezeigt worden [56].

Die Nebenwirkungen der Präparate erklären sich aus dem anhaltenden Östrogenentzug. Dabei kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte (6–12 % bei 6-monatiger Behandlungsdauer [45, 57–59]), weshalb auch immer eine endokrine Add-back-Therapie durchgeführt werden sollte, hierbei sollten Estradiol (E₂)-Serumlevel um 30–40 pg/ml erreicht werden, während die E₂-Serumlevel bei einer GnRH-a-Therapie ohne Add-back zumeist unter 30 pg/ml E₂ liegen [60, 61]. Zusätzlich empfiehlt sich die Kalzium-Substitution mit Vitamin-D3-Gabe. Die Rezidivrate wird 7 Jahre nach GnRH-a-Therapie mit 25,6 % beim Stadium I (r-AFS, jetzt rASRM) und mit 66,7 % beim Stadium IV angegeben [60] (EBM Level I; Kategorie A).

GnRH-Antagonisten haben gegenüber den GnRH-Agonisten den Vorteil, dass der Flare-up-Effekt der ersten Tage entfällt. Die Antagonisten blocken in der Hypophyse die GnRH-Rezeptoren, was einen sofortigen dosisabhängigen Abfall der Gonadotropin-Sekretion zur Folge hat. Ob dieser sofortige Effekt der wesentlich teureren und noch nicht bei der Endometriose erprobten Antagonisten bei einer mehrmonatigen Suppression der Gonadotropine einen Vorteil gegenüber den Agonisten hat, müssen klinische Studien erst noch zeigen. Die Untersuchungen mit GnRH-Antagonisten erscheinen jedoch insbesondere sinnvoll, da in einer Studie Endometriose-Patientinnen unter der Therapie mit GnRH-Analoga in den ersten Therapietagen im Vergleich zur Kontrollgruppe einen Anstieg des Schmerzscores angaben [62] (EBM Level II; Kategorie B).

Danazol

Danazol war das erste „klassische“ Therapeutikum der Endometriose und in den 1970er-Jahren der Goldstandard. Auch in Metaanalysen (z. B. Cochrane Database) konnte gezeigt werden, dass Danazol effektiv in der Behandlung der Endometriose ist [63].

Aufgrund seiner erheblichen androgenen Nebenwirkungen (Akne, Hyperandrogenismus, Hirsutismus, Stimmveränderung) bei gleicher Wirksamkeit wie GnRH-Analoga wurde die Danazol-Therapie zugunsten der GnRH-Analoga und der anderen Präparate verlassen.

Danazol ist ein Androgenderivat mit sehr komplexem Wirkungsprofil. Es zeigt Wirkungen auf der hypothalamisch-hypophysären Ebene und auf Rezeptorebene der Sexualsteroiderfolgsorgane. Aktuell sind nun alternative Darreichungsformen in der klinischen Erprobung, so Danazol-haltige Vaginal-Suppositorien sowie ein mit Danazol beschichteter Vaginalring [64–66]. Die vorläufigen Ergebnisse der bisher kleinen, nicht kontrollierten Studien lassen hoffen, dass signifikante Wirkungen bei geringeren Nebenwirkungen vorhanden sind (EBM Level II; Kategorie B).

■ Dauer der Behandlung

Die Mehrzahl der Frauen (bis 90 %) gibt unter der medikamentösen endokrinen Therapie eine Reduktion der Schmerzen an. In Publikationen werden niedrigere Staging-Scores mit deutlicher Abnahme von Größe und Anzahl der Implantate beschrieben. Trotz dieser Daten muss berücksichtigt werden, dass die endokrine medikamentöse Therapie derzeit noch eine symptomatische Therapie ist. So wie das Endometrium seine Funktion nach Absetzen der Hormontherapie wieder aufnimmt, geschieht dies auch in den ektopen Läsionen [57, 67]. Das Wiederauftreten der Schmerzen nach Absetzen der Therapie wird abhängig vom Beobachtungszeitraum zwischen 30 und 70 % angegeben. Der beschwerdefreie Zeitraum differiert zwischen 6 und 18 Monaten.

■ Opioidanalgetika und Koanalgetika

Opioidanalgetika

Kommt es durch die genannten Analgetika und endokrinen Therapien nicht zu einer ausreichenden Schmerzreduktion, so kann eine Therapie mit Opioiden in Betracht gezogen werden (Tab. 5).

Opioide haben auch in der Langzeittherapie des Nichttumorschmerzes ihren Stellenwert im Rahmen eines multimodalen, interdisziplinären Therapiekonzeptes. Vorteilhaft sind die fehlende Organtoxizität und die sich in aller Regel kurzfristig einstellende Toleranz gegenüber opioidtypischen unerwünschten Wirkungen. Ein anhaltender analgetischer und funktionsverbessernder Effekt ist jedoch nur bei einer Minderheit der Patienten zu erwarten, sodass die Indikation einer Opioidtherapie kritisch zu prüfen ist. Insbesondere muss der Nachweis einer langfristigen Dosiskonstanz nach initialer Dosisstufung erbracht werden, um zwischen unspezifischen und spezifischen Wirkungen der Opioide unterscheiden zu können. Eine

Tabelle 5: Koanalgetika und Opioide in der Therapie der Endometriose

Präparat-Zusammensetzung	Empfohlene Dosierung	Kommentar
Amitriptylin	12,5–75 mg/d (abends)	Verbesserung der Schlafqualität, cholinerge NW, EKG-, Blutbild- und Transaminasenkontrolle, langsame Dosisstufung
Nortriptylin	s. Amitriptylin	s. Amitriptylin, weniger Sedierung und andere unerwünschte Wirkungen
Gabapentin	1800–3600 mg/d (3 x tgl.)	Gut verträgliches Antikonvulsivum, langsame Dosisstufung (Alternative mit anxiolytischem Zusatzeffekt: Pregabalin 2 x 150–300 mg)
Tramadol	Individuelle Dosisanpassung 100–200 mg retard (2 x tgl.)	Nicht BtmVV-pflichtig, schwaches Opioid, zusätzlich nicht durch Opioidrezeptoren vermittelte Analgesie
Tilidin/Naloxon	Individuelle Dosisanpassung 2 x 100 bis 3 x 200 mg retard/d	Nicht BtmVV-pflichtig, Kombination mit Opioidantagonisten (antagonistischer Effekt nur bei Überdosierung)
Morphinsulfat	Individuelle Dosisanpassung	Kurzzeitige Sedierung, Schwindel und Übelkeit, Atemdepression nur bei extremer Überdosierung, Mundtrockenheit, anhaltende Obstipation, orthostat. Regulationsstörungen, Libidoverlust Keine Kombination mit MAO-Hemmern, vergleichbare Wirkungen und Nebenwirkungen mit allen anderen „starken“ Opioiden
Fentanyl	Individuelle Dosisanpassung	Bei Dysphagie und Compliance-Störungen als transdermales System (Wechsel alle 2–3 Tage), nicht zur Dosisfindung, vergleichbar mit transdermaletem Buprenorphin

kontinuierliche Dosissteigerung in ein- bis zweimonatigen Abständen müsste in diesem Sinne als Kontraindikation zur Fortführung der Opioidtherapie aufgefasst werden. Therapieempfehlungen mit Leitliniencharakter können derzeit nicht formuliert werden. Die Empfehlungen einer DGSS- (Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes) Konsensuskonferenz beinhalten jedoch praktische und teilweise gut validierte Hinweise für einen strukturierten Therapieplan mit Opioiden beim chronischen Nichttumorschmerz [68] (EBM Level V; Kategorie C).

Zur Langzeitanwendung sollten Opioide mit retardierter Galenik oder langer Wirkungsdauer zur peroralen oder transdermalen Applikation eingesetzt werden. Für die Rezeptierung des Opioids sollte nur ein Behandler verantwortlich sein, um Dosierungsfehler und Missbrauch möglichst zu vermeiden.

Vor Therapiebeginn sollte eine ausführliche Edukation über die Wirkungen und Nebenwirkungen sowie über die Therapieerfolge erfolgen.

Koanalgetika

Koanalgetika (Tab. 5) sind Schmerzmittel, die initial für andere Indikationen entwickelt wurden. Die wichtigsten Pharmakoklassen sind (trizyklische) Antidepressiva und Antikonvulsiva. Bei Hinweisen auf einen neuropathischen Schmerztyp (kontinuierlich-brennende oder attackenförmig-einschießende Schmerzqualität durch Läsion von Nervenstrukturen) ist alternativ zu den trizyklischen Antidepressiva auch die Anwendung von Antikonvulsiva zu erwägen. Natriumkanalblocker wie Carbamazepin oder Oxcarbazepin scheinen dabei vor allem bei attackenförmigen und Kalziumkanalblocker wie Gabapentin oder Pregabalin eher bei kontinuierlichen schmerzhaften Dysästhesien geeignet zu sein. Der adäquate Einsatz von Koanalgetika setzt eine ausführliche Anamnese zum Ausschluss von Kontraindikationen, eine langsame Dosissteigerung über Wochen, teilweise regelmäßige Laborkontrollen und eine ausreichende Behandlungszeit zur Effektbeobachtung voraus. Die Dosierung erfolgt nicht anhand von Serumkonzentrationsmessungen, sondern nach Wirkung (EBM Level I; Kategorie A).

Bei allen schwer therapierbaren Schmerzzuständen sollte – gemäß dem biopsychosozialen Modell der Schmerzentstehung – nach Chronifizierungsfaktoren gesucht werden (v. a. depressive oder Angststörungen sowie psychosoziale Belastungsfaktoren). Schmerzfragebögen können dafür diagnostisch hilfreiche Hinweise geben (z. B. gemeinsamer Schmerzfragebogen der DGSS und der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie DGS: www.dgss.org).

■ Verbessert eine medikamentöse Therapie nach chirurgischer Therapie die Schmerzreduktion?

Diese Frage wird kontrovers diskutiert, wobei folgende Aspekte belegt sind:

1. Schmerzsymptome nach chirurgischer Therapie kehren durchschnittlich nach einem Jahr wieder [69].
2. Eine Kurztherapie (z. B. 3 Monate GnRH-Analogen) verzögert nicht das Wiederauftreten des Endometriose-assoziierten Schmerzes [70].
3. Längere Therapiedauern (6 Monate oder mehr) zeigen in Studien einen nachhaltigeren Schutz und vermindern die Notwendigkeit einer baldigen Reoperation [69] (EBM Level I; Kategorie A).

■ Abschließende Beurteilung

- NSAID sind wirksam in der Therapie der Endometriose-assoziierten Schmerzen, aber sie beeinflussen weder die Endometriose-Läsionen noch den Verlauf der Erkrankung.
- Alle Hormontherapien sind gleich wirksam in der Behandlung der Endometriose-assoziierten Schmerzen. Die Therapieentscheidung sollte sich an den Bedürfnissen der

Patientin (Nebenwirkungen, Lebenssituation) und an den Kosten orientieren.

- Die endokrine Therapie verzögert nach dem Absetzen nicht das Wiederauftreten der Symptome/Schmerzen der Endometriose.
- **Bitte bedenken Sie stets:** Bei bis zu 55 % der Patientinnen kommt es unter Placebo zu signifikanter Schmerzreduktion [71].

Literatur:

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–99.
2. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65: 299–304.
3. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990; 53: 155–8.
4. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001751.
5. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD001019.
6. Arnold JD, Iber FL, Burt RA, Gruber CM Jr. Comparison of fenoprofen calcium, ibuprofen and placebo in primary dysmenorrhoea. *J Med* 1983; 14: 337–50.
7. Roy S. A double-blind comparison of a propionic acid derivative (ibuprofen) and a fenamate (mefenamic acid) in the treatment of dysmenorrhoea. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 628–32.
8. Jacobson J, Lundstrom V, Nilsson B. Naproxen in the treatment of OC-resistant primary dysmenorrhoea. A double-blind cross-over study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1983; 113: 87–9.
9. Hamann GO. Severe, primary dysmenorrhoea treated with naproxen. A prospective, double-blind, crossover investigation. *Prostaglandins* 1980; 19: 651–7.
10. Hanson FW, Izu A, Henzl MR. Naproxen sodium in dysmenorrhoea. Its influence in allowing continuation of work/school activities. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 583–7.
11. Henzl MR, Buttram V, Segre EJ, Bessler S. The treatment of dysmenorrhoea with naproxen sodium: a report on two independent double-blind trials. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 818–23.
12. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD004753.
13. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhoea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 504–8.
14. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58: 499–505; discussion 506–7.
15. Weaver AL. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. *Clin Ther* 2001; 23: 1323–38.
16. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433–42.
17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–9.
18. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zaubler A, Hawk E, Bertagnolli M; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–80.
19. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanus A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
20. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081–91.
21. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 50–6.
22. Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, Haudenschild C, Lane TF, Hla T. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 18563–9.
23. Dormond O, Bezzi M, Mariotti A, Ruegg C. Prostaglandin E2 promotes integrin alpha Vbeta 3-dependent endothelial cell adhesion, rac-activation, and spreading through cAMP/PKA-dependent signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 45838–46.
24. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3336–40.
25. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids* 1999; 64: 648–53.
26. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 209–22.
27. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, Gioffrè W, Mazzini M, Petraglia F. 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: 100–2.
28. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant manage-

ment after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305–9.

29. Moghissi KS, Boyce CR. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 265–7.

30. Korte W, Beck KJ, Scherholz KP. [Surgical treatment of endometriosis and long-term therapy with lynestrenol]. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 1970; 30: 122–32.

31. Halbe HW, Nakamura MS, Da Silveira GP, Carvalho WP. Updating the clinical experience in endometriosis – the Brazilian perspective. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 (Suppl 12): 17–21.

32. Bromham DR, Booker MW, Rose GL, Wardle PG, Newton JR. Updating the clinical experience in endometriosis – the European perspective. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 (Suppl 12): 12–6.

33. Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Gestrinone Italian Study Group. Fertil Steril* 1996; 66: 911–9.

34. Dawood MY, Obasiolu CW, Ramos J, Khan-Dawood FS. Clinical, endocrine, and metabolic effects of two doses of gestrinone in treatment of pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 387–94.

35. Lockhat FB, Emembolu JE, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril* 2005; 83: 398–404.

36. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19: 179–84.

37. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20: 789–93.

38. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485–8.

40. Robinson JC, Plichta S, Weisman CS, Nathanson CA, Ensminger M. Dysmenorrhea and use of oral contraceptives in adolescent women attending a family planning clinic. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 578–83.

41. Milsom I, Andersch B. Effect of various oral contraceptive combinations on dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17: 284–92.

42. Milsom I, Sundell G, Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception* 1990; 42: 497–506.

43. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80: 560–3.

44. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril* 1990; 54: 419–27.

45. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 318: 485–9.

46. Cirkel U, Ochs H, Schneider HP. A randomized, comparative trial of triptorelin depot (D-Trp6-LHRH) and danazol in the treatment of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59: 61–9.

47. Crosignani PG, Gastaldi A, Lombardi PL, Montemagno U, Vignali M, Serra GB, Stella C. Leuprorelin acetate depot vs danazol in the treatment of endometriosis: results of an open multicentre trial. *Clin Ther* 1992; 14 (Suppl A): 29–36.

48. Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, Tummon I, Pepping P. Ovarian suppression induced with buserelin or danazol in the management of endometriosis: a randomized, comparative study. *Fertil Steril* 1989; 51: 395–400.

49. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide versus danazol in treatment of women with symptomatic endometriosis. I. Efficacy results. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1367–71.

50. Dawood MY, Ramos J, Khan-Dawood FS. Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fertil Steril* 1995; 63: 1177–83.

51. Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). *Fertil Steril* 1992; 57: 514–22.

52. Rolland R, van der Heijden PF. Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 586–8.

53. Kennedy SH, Williams IA, Brodribb J, Barlow DH, Shaw RW. A comparison of nafarelin acetate and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53: 998–1003.

54. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Zoladex Endometriosis Study Team. Fertil Steril* 1992; 58: 265–72.

55. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 75–9.

56. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol* 1999; 93: 51–8.

57. Prentice A, Deary A, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotropin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000346.

58. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 702–8.

59. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 1993; 59: 516–21.

60. Howell R, Edmonds DK, Dowsett M, Crook D, Lees B, Stevenson JC. Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1995; 64: 474–81.

61. Kiihlholm P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progesterone add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 903–8.

62. Shaw R. Current concepts in endometriosis. In: Chada D, Buttram VC (eds). *Current concepts in endometriosis*. A. R. Liss, Inc., New York, 1990; 323–83.

63. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000068.

64. Igarashi M. A new therapy for pelvic endometriosis and uterine adenomyosis: local effect of vaginal and intrauterine danazol application. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1990; 16: 1–12.

65. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1952–6.

66. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 789–94.

67. Revelli A, Modotti M, Ansaldo C, Massobrio M. Recurrent endometriosis: a review of biological and clinical aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 747–54.

68. Kopf A, Janson W, Stein C. [Opioid therapy in chronic non-malignant pain]. *Anaesthesist* 2003; 52: 103–14.

69. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Candiani M, Calia C, Vignali M, Stella M. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1205–7.

70. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1335–7.

71. Kauppila A, Puolakka J, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis. *Prostaglandins* 1979; 18: 655–61.

Dr. med. Gülden Halis

Nach dem Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin absolvierte Frau Dr. Gülden Halis die Facharztausbildung in der Gynäkologie an der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin, heute Klinik für Gynäkologie der Charité-Hochschulmedizin. Seit der Gründung des Endometriosezentrums (2000) liegt hier ihr Schwerpunkt in Klinik und Forschung. Nach ihrer Facharztprüfung war sie von 2002–2003 Stipendiatin der DFG an der Yale-Universität (USA) mit dem Schwerpunkt Endometriose und Signaltransduktion. Frau Dr. Halis hat eine abgeschlossene Ausbildung in der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und arbeitet seit Juli 2008 im Kinderwunsch- und Endometriosezentrum Berlin (kez-berlin).



Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Fachzeitschriften zu ähnlichen Themen:

- ➔ [Journal für Gynäkologische Endokrinologie](#)
- ➔ [Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie](#)
- ➔ [Journal für Urologie und Urogynäkologie](#)
- ➔ [Speculum](#)

Besuchen Sie unsere Rubrik [Medizintechnik-Produkte](#)



CTE2200-Einfriersystem
MTG Medical Technology
Vertriebs-GmbH



C200 und C60 CO₂-Inkubatoren
Labotect GmbH



Hot Plate 062 und Hot Plate A3
Labotect GmbH



OCTAX Ferti Proof-Konzept
MTG Medical Technology
Vertriebs-GmbH