

61. Herr H. Husslein (Universitäts-Frauenklinik Wien): Die medikamentöse Behandlung der Endometriose.

Neben den klassischen Methoden der Operation und der Bestrahlung zur Behandlung der Endometriose hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten die medikamentös-hormonale Therapie sehr stark in den Vordergrund geschoben. Es scheint mir notwendig, diese beiden Verfahren gegeneinander abzugrenzen, weil man aus der Literatur der letzten Jahre den Eindruck gewinnen könnte, wie wenn die Operation durch die medikamentöse Therapie ersetzt werden könnte.

Die Operation hält nach wie vor ihren Platz und ist indiziert:

1. bei größeren Tumoren zur sicheren Diagnosestellung und Vermeidung von Komplikationen (Ruptur, Stieldrehung);
2. bei besonderer Lokalisation und Gefährdung lebenswichtiger Organe (Ureter, Darm, etc.);
3. bei Kombination mit anderen operationsbedürftigen Erkrankungen;
4. eventuell bei Frauen im präklimakterischen oder klimakterischen Alter, wenn auf Menstruation und Fertilität keine Rücksicht mehr genommen werden muß. In solchen Fällen spricht für die Operation die kurze Dauer der Behandlung und der sichere Erfolg gegenüber der hormonalen Therapie, die sich über Monate erstrecken kann mit unsicherem Erfolg;
5. bei Diagnosestellung gelegentlich einer Probelaparotomie bzw. Coeliotomie.

Das Ziel der Operation soll bei jungen Frauen Beschwerdefreiheit unter Erhaltung der Fertilität sein. Bei älteren Frauen, wenn der Uterus nicht zu erhalten ist, sollen die Ovarien mit entfernt werden, weil damit um so sicherer mit einem Dauererfolg zu rechnen ist. Es darf dabei die Radikalität nicht zu weit getrieben werden; ein Vorteil heute ist, daß eine postoperative hormonale Nachbehandlung auch bei zurückgelassenen Endometrioseherden noch Beschwerdefreiheit bringen kann.

Die Strahlenbehandlung der Endometriose wird heute von den meisten Gynäkologen abgelehnt. Ich selbst habe seit vielen Jahren dieses Verfahren nicht mehr angewendet. Sie könnte meines Erachtens nur dann in Frage kommen, wenn aus bestimmten Gründen die Operation nicht möglich ist oder sie dem Operateur als zu schwierig erscheint und wenn gleichzeitig eine Kontraindikation (Leberschaden, Thrombose-neigung) zur hormonalen Therapie besteht.

Damit ergibt sich auch schon die Abgrenzung und die Indikation für die medikamentös-hormonale Therapie. Sie wird angezeigt sein: 1. bei bestimmter Lokalisation (extragenital); 2. als präoperative Vorbereitung; 3. postoperativ bei ungenügender Operation; 4. bei Rezidiven nach vorausgegangener Operation; 5. bei Kontraindikation zur Operation; 6. bei geringen Symptomen und geringer Ausbreitung.

Aus der Aufzählung der verschiedenen Indikationen und bei Gegenüberstellung der beiden Indikationsgruppen ist zu ersehen, daß die alleinige hormonale Therapie eigentlich nur ausnahmsweise zur Anwendung kommt. Der wunde Punkt in der konservativen hormonalen Endometriosetherapie ist die Schwierigkeit der Diagnosestellung. Da die Hormonbehandlung ein sehr langdauerndes, oft über viele Monate sich erstreckendes Verfahren ist, das je nach der Methode einen schweren Eingriff in das Endocrinum darstellen kann, meist mit beträchtlichen Nebenerscheinungen einhergeht und der Erfolg nicht absolut sicher ist, muß eine exakte Diagnose durch Probeentnahme und histologische Untersuchung vorausgehen. Der klinische Befund allein inclusive Anamnese und Symptomatologie ist nicht ausreichend. Es wäre widersinnig, wenn gelegentlich einer Probelaparotomie oder Coeliotomie zur Diagnosestellung ein operativ gut zugänglicher Endometrioseherd entdeckt wird, ihn nicht gleich operativ zu entfernen. Die vollständige Entfernung solcher Herde wird um so sicherer gelingen, je geringer die Veränderungen sind und je früher die Behandlung einsetzt. Man muß außerdem bedenken, daß die Hormontherapie oft nur eine Atrophie des ektopischen Endometriums herbeiführt. Die Herde behalten dann ihre Ansprechbarkeit auf die später wieder einsetzenden hormonalen Impulse bei. Nekrobiose und Fibrosen, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben werden, treten nicht regelmäßig ein. Der Erfolg wird um so mehr in Frage gestellt sein, wenn nicht nur die Funktionalis sondern auch die Basalis verpflanzt wurde. Im Gegensatz hierzu bietet sich bei der konservativen Operation die Möglichkeit, zumindest bei einem Teil der Fälle die Herde zur Gänze zu entfernen, womit sich die Operation der hormonalen Therapie als überlegen erweist. Ich teile daher mit anderen Gynäkologen die Auffassung, daß die Operation die prinzipielle Behandlung der Endometriose darstellt. Der Vorteil heute ist, daß die Radikalität nicht so weit getrieben werden muß, daß vielmehr eine präoperative hormonale Vorbehandlung bzw. eine postoperative Nachbehandlung auch bei nicht radikaler Entfernung der Endometrioseherde noch Beschwerdefreiheit sichern kann. Der alleinigen Hormonal-Therapie muß man zugute halten, daß gelegentlich auch bei nur vorübergehender Beschwerdefreiheit schon viel, bei Eintritt einer erwünschten Gravidität alles gewonnen sein kann.

Formen der hormonalen Therapie

1. *Die Androgentherapie* stellt die älteste Behandlungsmethode dar. Wir, die wir früher diese Behandlung angewandt haben, haben uns eingebildet, damit Erfolge erzielt zu haben, obwohl wir den Wirkungsmechanismus nicht zu erklären vermochten. Bei den üblichen Dosen, die zwischen 300 und 500 mg Testosteronpropionat lagen, wurde die

Ovulation nicht unterdrückt, und eine direkte Wirkung auf die Endometrioseherde konnte nicht festgestellt werden. Ein großer Nachteil waren die unterschiedlich starken Virilisierungserscheinungen. Ich bin der Meinung, daß wir heute angesichts der viel besser und sicherer wirkenden Gestagene auf die Androgene in der Behandlung der Endometriose verzichten sollten.

2. *Die Behandlung mit Oestrogenen* (hyperoestrogene Amenorrhoe nach KARNAKY). KARNAKY hat als erster den paradox anmutenden Versuch unternommen, durch Dauerzufuhr von Oestrogenen und Erzeugung einer hyperoestrogenen Amenorrhoe die Endometriose zu behandeln. Die Absicht war, durch Ausschaltung der Ovulation und Menstruation allmählich eine Atrophie der Endometrioseherde herbeizuführen. Da es dabei zu immer wieder auftretenden Durchbruchblutungen kommt, die nur durch Erhöhung der Oestrogendosis behoben werden können, erreichen die Oestrogendosen allmählich die Höhe von täglich 100 mg Stilboestrol. Von KARNAKY und einigen Nachprüfern wurden mit dieser Behandlung beachtliche Erfolge angegeben. Der Uterus erreicht die Größe einer etwa dreimonatlichen Gravidität und das Genitale eine enorme Auflockerung und Beweglichkeit. Dysmenorrhoe und Dyspareunie verschwinden. Daß so enorme tägliche Oestrogenmengen beträchtliche Nebenerscheinungen bewirken, ist verständlich; außerdem sind die aktuellen und potentiellen Gefahren einer prolongierten so hoch dosierten Oestrogentherapie nicht zu unterschätzen. Die meisten Gynäkologen haben daher — wie ich glaube mit Recht — diese Behandlungsform abgelehnt; sie ist überdies durch die inzwischen eingeführten Gestagene überflüssig geworden.

3. *Die kombinierte Gestagen-Oestrogentherapie* (Pseudogravidität nach KISTNER). Dieser Behandlungsform liegt die Beobachtung zugrunde, daß es unter der Geburt mit anschließender Lactationsamenorrhoe zur Atrophie endometrialer Herde kommt. Schon 1949 hat BEECHAM die Schwangerschaft als die einfachste und sicherste hormonale Therapie der Endometriose bezeichnet. 1958 hat KISTNER unter Verwendung von steigenden Dosen von Gestagenen und Oestrogenen die Erzeugung einer Schwangerschaft empfohlen. Inzwischen ist die Therapie viel angewendet worden; die dabei erzielten Resultate werden mit 70—95% angegeben. Wir selbst haben in den früheren Jahren diese Behandlungsform in zahlreichen Fällen angewendet. Auch bei einer Erhaltungsdosis von 20 mg Norethisteronacetat täglich über 6—8 Monate konnten wir keine Dauerheilung in einem so hohen Prozentsatz erzielen; wir haben oft sogar eine Vergrößerung der Herde feststellen können. Aus diesem Grund, vor allem aber wegen der oft beachtlichen Nebenerscheinungen, sind wir von dieser Behandlungsform in der letzten Zeit ganz abgekommen.

4. *Cyclische Behandlung mit der Gestagen-Oestrogen-Kombination.* In den letzten Jahren ist man dazu übergegangen, nach dem gleichen Schema wie bei der Kontrazeption auch die Endometriose zu behandeln. Nach unseren eigenen Erfahrungen sind die Resultate im Hinblick auf die subjektiven Erscheinungen wesentlich besser, vor allem, weil diese Behandlungsform mit keinen nennenswerten Nebenerscheinungen einhergeht. Die Dysmenorrhoe wird fast immer günstig beeinflußt, Blutungsanomalien lassen sich korrigieren und, was psychisch von Wichtigkeit ist, die Patientin hat den Eindruck, regelmäßige Menstruationen zu haben. Die Durchführung der Behandlung ist problemlos im Gegensatz zur Pseudogravidität. Und die Behandlung selbst kann sich ohne Schwierigkeiten über viele Monate erstrecken. Objektiv darf man nicht allzu viel erwarten. Bei größeren Prozessen haben wir des öfteren keine tastbar erkennbare Rückbildung beobachten können. Dieses Verfahren soll auch nicht bei ausgedehnten Veränderungen angewandt werden, bei solchen Prozessen ist die Operation indiziert. Dagegen eignet es sich ausgezeichnet bei geringgradigen Veränderungen, die gelegentlich einer Laparoskopie oder Culdoskopie beobachtet werden und die mit Schmerzäußerungen einhergehen.

5. *Die hypooestrogene Amenorrhoe* (nach FERLIN). Bei der Überprüfung verschiedener Derivate des Oestrenol hat sich gezeigt, daß insbesondere das Äthinyloestrenol (Lynoestrenol) imstande ist, eine anhaltende hypooestrogene Amenorrhoe mit einer reversiblen Atrophie des Endometriums zu erzeugen. Damit ist eine nahezu ideale Behandlungsform der Endometriose gefunden. In der Zwischenzeit hat sich gezeigt, daß der gleich gute Effekt auch mit anderen ähnlichen Gestagenen erreicht werden kann. In Verwendung stehen hauptsächlich neben dem schon erwähnten Lynoestrenol (Orgametril) Norethisteronacetat (Primolut N) und Chlormadinonacetat (Gestafortin). Die Behandlung beginnt am 5. Cyclustag (zur Vermeidung einer Frühgravidität) mit der Verabreichung von täglich 1 Tablette Orgametril bzw. von 2 Tabletten Primolut N oder Gestafortin und wird in der gleichen Dosierung über 6—9 Monate fortgesetzt. Bei Durchbruchblutungen wird die Dosis vorübergehend erhöht. Übereinstimmend werden von allen Autoren die Ergebnisse als sehr befriedigend bezeichnet. Die Nebenerscheinungen bleiben in annehmbaren Grenzen. — Wir halten diese Behandlungsform von allen bisher erprobten für die beste. Die Resultate in subjektiver und objektiver Hinsicht sind zufriedenstellend, die Nebenerscheinungen erträglich und die Durchführung der Behandlung für Arzt und Patient unproblematisch. Wir empfehlen daher gerade diese Methode zur Operationsvorbereitung, zur postoperativen Nachbehandlung, bei Rezidiven und wenn eine Operation aus Gründen besonderer Lokalisation nicht möglich ist.

Histologische Kontrollen

Die in der Literatur festgelegten Erfolgsziffern nach der alleinigen medikamentösen Therapie bewegen sich zum Teil zwischen 70 und 100% (PEETERS und OEYEN: 97,79%). Wir sind solchen Zahlen gegenüber etwas skeptisch; wir haben, wie schon erwähnt, Dauerheilungen in einem solchen Ausmaß nicht beobachtet. Nur wenn man lediglich Schmerzfreiheit als Kriterium der Heilung annimmt, sind solche Zahlen erklärlich. Schmerzfreiheit kann eintreten, auch wenn sich objektiv nur sehr wenig ändert. Von einer Heilung kann aber nur dann gesprochen werden, wenn der Endometrioseherd zur Gänze und für immer zum Verschwinden gebracht werden kann. Das ist mit der medikamentösen Therapie allein in einem so hohen Ausmaß nicht möglich. An Hand unseres histologisch genau durchuntersuchten Endometriosematerials sind wir imstande, dies einwandfrei zu beweisen. Manche Autoren (KISTNER, I. E. GUNNING u.a.) belegen ihre Erfolgszahlen mit histologischen Veränderungen in den Endometrioseherden und sprechen von Heilung, wenn sie nach einer medikamentösen Behandlung Atrophie, Nekrobiose, Fibrose oder Vernarbungen in den Endometrioseherden sehen. Auf Grund unserer histologischen Feststellungen sind wir der Meinung, daß man mit solchen Folgerungen sehr vorsichtig und zurückhaltend sein muß. Die gleichen Veränderungen kann man nämlich ebenso im unbehandelten Operationsmaterial beobachten.

Wir haben alle Endometriosefälle der letzten Jahre sorgfältig nachuntersucht und zusammengestellt. Unser histologisches Material setzt sich zusammen zum größeren Teil aus nicht vorbehandeltem Operationsmaterial und nur zum kleinen Teil aus hormonal vorbehandeltem Operationsmaterial oder aus Material, das durch Zweitoperation gewonnen wurde, wenn nach hormonaler Nachbehandlung ein Rezidiv aufgetreten ist.

Wir haben unser histologisches Material¹ im Hinblick auf die Ansprechbarkeit auf eine hormonale Therapie in drei Gruppen eingeteilt:

1. Gruppen von funktionslosen Drüsen mit meist wenig Stroma, engem Lumen ohne Anzeichen frischer oder alter Blutungen und ohne Regressionserscheinungen. Hier handelt es sich um Verlagerungen von unreifem Endometrium ohne Fähigkeit zur Reaktion auf hormonelle Stimulation.

2. Endometrioseherde mit meist cystischen Bildungen, oft nur mit spärlichen Resten eines funktionierenden Epithels, größtenteils jedoch durch frisches oder älteres Granulationsgewebe organisiert und mit

¹ Die histologische Bearbeitung wurde vom Leiter des Laboratoriums der Klinik, Dozent H. HOLZNER, durchgeführt.

Residuen frischer oder alter Blutungen. Hier handelt es sich um Verlagerung von vorwiegend der „Funktionalis“ entsprechenden Endometriumteilen. Spontane Abheilung durch Organisation ist hier möglich, wobei Abheilung meist als Reparationsheilung und nicht als Restitutio ad integrum zu verstehen ist. Eine hormonelle Beeinflussung ist in diesen Fällen möglich. Wir können solche Bilder im unvorbehandelten Operationsmaterial ebenso finden wie nach vorausgegangener hormonaler Therapie. Man muß also vorsichtig sein und kann solche Veränderungen nicht ohne weiteres als Erfolge einer solchen Hormontherapie bezeichnen. Man könnte sich vorstellen, daß eine solche Reparationsheilung durch eine hormonale Therapie beschleunigt vor sich gehen könnte.

3. In dieser Gruppe finden wir Bilder wie in der zweiten Gruppe, aber kombiniert mit drüsenreichen Bezirken, die keine Funktion im Sinne einer Sekretion zeigen. Wir sehen also ein Nebeneinander von Drüsen in der Sekretionsphase und solchen lediglich in der Proliferation. Wir können daraus schließen, daß solche Endometrioseherde Anteile aus der „Funktionalis“ aber auch „Basalis“ enthalten. Es ist nicht richtig, wenn in der Literatur (PEETERS, OEYEN u. a.) behauptet wird, daß bei der Endometriosis externa nur die Funktionalis verpflanzt wird. Aus unseren histologischen Bildern ist einwandfrei zu beweisen, daß nebeneinander Funktionalis und Basalis vorhanden sein kann. Wenn es auch nach einer Hormontherapie innerhalb der Funktionalis zur Ausheilung kommen kann, so ist nach Absetzen der Therapie und Wiedereinsetzen der normalen hormonellen Impulse eine ständige Neubildung von Drüsen aus der Basalis möglich. Eine vollständige Rückbildung bzw. Vernarbung auf die hormonale Therapie hin ist in diesen Fällen daher nicht erzielbar.

Somit ist aus unseren histologischen Untersuchungen doch wohl klar ersichtlich, daß Dauerheilungen nach alleiniger hormonaler Therapie nur teilweise zustande kommen können. In einem solchen Ausmaß, wie dies in der Literatur behauptet wird, sind sie gar nicht möglich. Auch daraus geht hervor, daß die prinzipielle Behandlung der Endometriose nur die Operation sein kann und daß die medikamentöse Therapie eine sehr wertvolle Zusatzbehandlung darstellt, die auch bei nicht radikaler Operation noch Beschwerdefreiheit bringen kann. Die alleinige Hormonbehandlung ist nur ausnahmsweise und unter besonderen Umständen angezeigt.

Literatur

- BAYER, R.: Die Behandlung der Endometriose bei Frauen im Fertilitätsalter. Konservative Operation, Androgen-Gestagenkombinationen. Zbl. Gynäk. 86, 537—548 (1964).
- CASPER, D. J.: Proggestional changes in areas of adenomyosis. Report of 4 cases. Obstet. and Gynec. 24, 111—115 (1964).
- DAPUNT, O.: Erfahrungen mit der therapeutischen Amenorrhoe. Zbl. Gynäk. 87, 896—903 (1965).

- GUNNING, J. E., and D. MAYER: The effect of medroxyprogesterone acetate on endometriosis in the human female. *Fertil. and Steril.* **18**, 759—774 (1967).
- KISTNER, R. W.: The effects of new synthetic progestogens on endometriosis in the human female. *Fertil. and Steril.* **16**, 61—80 (1965).
- Current status of the hormonal treatment of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynec.* **9**, 271—292 (1966).
- PEETERS, F., u. R. OEYEN: Zyklische Behandlung der Endometriose durch Ovulationshemmer. *Bibl. gynaeec. (Basel)* **32**, 221—228 (1965).
- RICHTER, K.: Die konservative Behandlung der Endometriose. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **24**, 737—760 (1964).
- Die Bedeutung der mit Lynoestrenol (Orgametril) erzeugten hypoöstrogenen Amenorrhoe für die Therapie der Endometriosis externa. *Wien. klin. Wschr.* **80**, 432—435 (1968).
- THOMASSEN, H., and H. G. BERTHELSEN: Treatment of endometriosis with progestogenes. *Dan. med. Bull.* **13**, 33—35 (1966).
- WILLIAMS, B. F. P.: Conservative management of endometriosis: Follow-up observations of progestin therapie. *Obstet. and Gynec.* **30**, 76—82 (1967).

Ergänzender Vortrag zu Nr. 61

Herren **W. Korte** und **K. J. Beck** (Universitäts-Frauenklinik Bonn):
Operation und langdauernde Lynöstrenolbehandlung bei Endometriose.

In Ergänzung zu dem umfassenden Referat von HUSSLEIN haben wir folgende Richtlinien aufgestellt:

1. Endometriose muß immer zuerst operativ angegangen werden, einmal wegen der histologischen Sicherung, zum zweiten als Beginn der Therapie. Für die histologische Sicherung gibt es keinen Ersatz. Auch die Laparoskopie ohne histologische Untersuchung reicht als Basis einer langdauernden Hormonbehandlung nicht aus. Hinweis auf latent entwickelte Ovarial- und Tubenneoplasmen.

2. Die hormonelle Behandlung nach Operation ist integrierender Bestandteil jeder Endometriose-Therapie. Die obligate Kombination von Operation und Hormontherapie ist die optimale Behandlungsform der Gegenwart.

3. Der Umfang der Operation richtet sich nach Alter, Kinderwunsch und Lokalbefund. Frauen unter 35 Jahren operieren wir nach Möglichkeit konservativ. Bei nicht konservativer Operation bestimmt der Befund den Umfang: Totale Hysterektomie, auch unter Mitnahme beider Adnexe. Gelegentlich muß man auf den Collumstumpf verzichten, um Blase und Rectum genügend schonen zu können.

4. Die hormonale Therapie mit Lynöstrenol ist nach konservativer Operation mit unauffälligem Genitalbefund minimal für 6 Monate, in Fällen zurückgelassener Endometrioseherde mindestens für die Dauer eines Jahres durchzuführen.