

Zugelassene medikamentöse Therapiekonzepte bei Endometriose

Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner

Klinik für Gynäkologie, Charité Universitätsmedizin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

1. Einführung

Die Endometriose ist eine chronische Erkrankung, bei der endometriumartiges Gewebe (Stroma- und Drüsenzellverbände, häufig auch glatte Muskelzellen) außerhalb des Cavum uteri auftritt [Schindler 2007, Schweppe 2011]. Das ektopes Gewebe verhält sich dabei ähnlich wie eutopes Endometrium und unterliegt hormonellen Veränderungen entsprechend dem weiblichen Zyklus. Das Leben der betroffenen Frauen kann durch die Erkrankung und insbesondere durch das Leitsymptom Schmerz stark beeinträchtigt werden. Durch mangelnde Kenntnis vieler Ärzte und bei oftmals unauffälligem gynäkologischem Untersuchungsbefund wird eine Endometriose zumeist erst viele Jahre nach Symptombeginn korrekt diagnostiziert [Hudelist et al. 2012, Mechsner 2016]. Die genaue Ursache der Erkrankung ist nicht bekannt, sodass eine kausale Therapie derzeit nicht zur Verfügung steht.

2. Epidemiologie und Pathophysiologie

Die Endometriose ist nach Uterusmyomen die zweithäufigste benigne gynäkologische Erkrankung. Etwa 15–20 % der Frauen im reproduktiven Alter sind von einer Endometriose betroffen und in Deutschland kommen schätzungsweise ca. 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr dazu [Römer 2016, Ulrich et al. 2014]. Die genaue Ursache der Endometriose ist nicht geklärt, jedoch gibt es verschiedene Theorien zur Ätiologie und Pathogenese, die in der Literatur beschrieben werden, wie die Transplantationstheorie, das Stammzellkonzept, die Metaplasietheorie oder das Konzept zur Gewebetraumatisierung [Römer 2016, Ulrich et al. 2014]. Keines der Konzepte kann die Erkrankung komplett begründen; es wird vermutet, dass ein Zusammenspiel mehrerer Theorien das gesamte Spektrum erklärt [Römer 2016]. Weitere Studien sind hier notwendig, um die Pathomechanismen genau einordnen und somit den Patientinnen eine optimale Therapie bieten zu können.

In den letzten Jahren sind einige Fortschritte besonders in der medikamentösen Therapie gelungen, um Endometriose-assoziierte Schmerzen zu lindern und das Auftreten von Rezidiven zu verringern.

Diese Fortbildung stellt Ihnen den aktuellen Stand des Krankheitsbildes Endometriose einschließlich der derzeit zugelassenen medikamentösen Therapiekonzepte und Empfehlungen vor, für die eine entsprechende Daten- und Publikationsgrundlage und somit die Basis für die zugelassene Indikation vorliegt. Einen hohen Stellenwert nimmt die Behandlung mit dem Gestagen Dienogest ein, da es umfassend für die Indikation getestet wurde und ein gutes Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprofil aufweist. Die Therapie der Endometriose sollte immer individuell an die Situation der Patientin angepasst werden.

Um eine internationale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, bedarf es einer einheitlichen Stadieneinteilung. Laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) haben jedoch alle bekannten Klassifikationen ihre Limitationen [Ulrich et al. 2014]. Am weitesten verbreitet ist der revidierte Score der American Society for Reproductive Medicine (rASRM). Mithilfe des Scores werden peritoneale Endometrioseherde, Adhäsionen und ovarielle Endometriome je nach Infiltration und Ausmaß/Größe bewertet, woraus vier Schweregrade abzuleiten sind. Bei der tief infiltrierenden Endometriose wird zusätzlich die ENZIAN-Klassifikation angewandt, die die Läsionsgröße und den Manifestationsort einbezieht [Tuttlies et al. 2005]. Bei beiden Klassifikationen handelt es sich um eine rein morphologische Einteilung. Wie die ENZIAN-Klassifikation steht auch die rASRM-Einteilung in keiner Korrelation zur Schmerzintensität, jedoch ist bei höhergradigen Stadien die Fertilität zunehmend eingeschränkt.

3. Diagnostik der Endometriose

3.1. Symptomatik – Leitsymptom Schmerz

In Deutschland und Österreich wird im Mittel erst zehn Jahre nach Symptombeginn eine Endometriose korrekt diagnostiziert, was darauf zurückzuführen ist, dass die Endometriose je nach Lokalisation oftmals mit einem komplexen Beschwerdebild einhergeht, wobei Schmerzen zu den Leitsymptomen gehören. Diese können mit der zyklischen Assoziation relativ typisch sein, sind aber oftmals auch von einer ganzen Reihe eher unspezifischer Beschwerden begleitet, sodass das Beschwerdebild oft diffus erscheint [Hudelist et al. 2012, Mechsner 2016]. Zum anderen wird eine Endometriose oft erst um Jahre verspätet festgestellt, da die Pathogenese der Schmerzmechanismen bzw. die Erkrankung an sich bei vielen Ärzten nicht bekannt ist und die gynäkologisch oftmals unauffälligen Untersuchungsbefunde eine Diagnose erschweren [Mechsner 2016].

Zur korrekten Diagnosestellung steht grundsätzlich ein ausführliches Gespräch mit der Patientin an erster Stelle. Fast jede Patientin mit symptomatischer Endometriose leidet an zyklusabhängigen Schmerzen im kleinen Becken, insbesondere schwerer Dysmenorrhö. Weitere Leitsymptome sind zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie sowie Blutungsstörungen. Die Symptome können einzeln oder kombiniert auftreten. Weiterhin kann eine Endometriose mit Fertilitätsstörungen einhergehen oder andere unspezifische Begleitsymptome mit sich bringen [Mechsner 2016]. Abhängig von der Ausprägung der Symptome sind die Leistungs- und Arbeitsfähigkeit, das Sexualleben und allgemein die Lebensqualität der Frauen mehr oder weniger stark betroffen [Schweppe 2011]. Es wird empfohlen, bei einer gründlichen Anamnese die Symptome systematisch abzufragen und die Schmerzintensität anhand der VAS-Skala (VAS: visuelle Analogskala) zu bestimmen. In Deutschland werden pro Jahr etwa 20.000 Frauen aufgrund Endometriose-bedingter Beschwerden im Krankenhaus behandelt [Hudelist et al. 2012], was den hohen Stellenwert einer möglichst frühzeitigen und korrekten Diagnose unterstreicht.

Es ist anzumerken, dass der Schweregrad einer Endometriose nicht unbedingt mit den beobachteten Symptomen korreliert. Bei einer schwerwiegenden Endometriose kann eine milde Symptomatik vorliegen, bei einer leichten Endometriose starke Schmerzen bzw. ausgeprägte Symptome [Mechsner 2016]. Jedoch kann anhand der beobachteten Symptome auf mögliche Endometriosemanifestationen geschlossen werden, wobei sich diese zum Teil überschneiden (Tabelle 1) [Koninckx et al. 1991, Mechsner 2016].

Tabelle 1: Auftreten von Symptomen bei den verschiedenen Lokalisationen der Endometriose; modifiziert nach [Mechsner 2016].

Symptome	Lokalisation der Endometriose
Dysmenorrhö	Adenomyose Peritoneale Läsionen Tief infiltrierende Endometriose
Unterbauchschmerzen	Peritoneale und ovarielle Läsionen Adhäsionen Adenomyose
Dyspareunie	Rektovaginale Endometriose, Douglas-Raum <i>Lig. sacrouterinum</i> Adenomyose
Dyschezie/Dysurie Hämatochezie/Hämaturie	Organbefall von Darm und/oder Blase
Sterilität	Adenomyose/Endometriose Endometriome Adhäsionen Verschluss der Tuben

3.2. Nicht-invasive Untersuchungsmethoden

Die unterschiedlichen Formen der Endometriose treten allein, aber auch oft kombiniert auf [Ulrich et al. 2014]. Es wird prinzipiell unterschieden zwischen:

- Peritonealer Endometriose
- Ovarieller Endometriose
- Tief infiltrierender Endometriose (*Septum rectovaginale, Fornix vaginae, Retroperitoneum* sowie Darm, Ureter oder Harnblase betroffen)
- Adenomyose (Myometrium betroffen)

Zur Diagnostik der sehr variablen Symptomatik empfiehlt die Leitlinie der DGGG unterschiedliche nicht-invasive Maßnahmen. Zu den wichtigen Standardverfahren zählen Spekuluminspektion, vaginale und rektale Palpation sowie eine vaginale Sonographie. Bei einer tief infiltrierenden Endometriose können zur Abklärung auch Nierenultraschall, Kolorektoskopie, rektale Endosonographie, Magnetresonanztomographie (MRT), Kolonkontrasteinlauf, intravenöses Pyelogramm, Computertomographie oder Zystoskopie durchgeführt werden [Ulrich et al. 2014].

Die präoperative Diagnostik ist gerade in den Frühstadien der Erkrankung nicht immer treffsicher [Djalali et al. 2009]. Zudem können die peritoneale und die tief infiltrierende Endometriose mit nicht-invasiven Verfahren zum Teil nicht diagnostiziert werden. Eine MRT kann als schonende und günstige Al-

ternative zum operativen Eingriff empfohlen werden. Zur Abklärung peritonealer Läsionen hat eine MRT jedoch keinen Wert und auch zur Bestimmung der Infiltrationstiefe von Läsionen des Intestinaltrakts und der Harnblase bestehen noch Einschränkungen [Kruger et al. 2011, Römer 2016]. Zur Sicherung des Befundes sollte eine histologische Abklärung durch einen operativen Eingriff angestrebt werden.

Bislang gibt es keine validierten Blut-Biomarker für die Erstdiagnose und Therapiekontrolle. In einem Kombinationsstest wurden die Marker CA-125, sICAM-1, VEGF, Glycodelin und Annexin V getestet, jedoch ist die Spezifität noch zu gering und es bedarf weiterer Studien [Vodolazkaia et al. 2012]. Biomarker im Urin und Proteomics-Analysen des eutopen Endometriums befinden sich derzeit noch in der Entwicklung.

3.3. Operative Verfahren

Laut aktueller Leitlinie sind Schmerzen, Organdestruktion (z. B. Eierstock, Darm oder Harnleiter) und/oder Sterilität Indikationen zur endoskopischen Diagnostik und Therapie bei Endometriose [Ulrich et al. 2014]. Um eine Endome-

triose diagnostisch abzuklären, stehen verschiedene ablativ Operationsmaßnahmen zur Verfügung [Greene et al. 2016, Schweppe 2011], wobei eine Laparoskopie als erster Schritt in der Therapie angesehen wird. Bei eindeutiger Befundlage wird unmittelbar beim Eingriff eine operative Sanierung vorgenommen [Abbott et al. 2004, Deguara et al. 2012, Garry 2004]. Gerade bei jungen Frauen werden organerhaltende Verfahren bevorzugt, um Uterus und Ovarien zu bewahren. Je nach individueller Situation kann eine Hysterektomie oder Adnektomie jedoch zwingend notwendig sein [Mechsner 2016, Ulrich et al. 2014]. Operative Eingriffe sollten in einem Endometriose-Zentrum in enger Zusammenarbeit von versierten Gynäkologen, Chirurgen und Urologen durchgeführt werden.

Ein Teil der Patientinnen mit Endometriose ist asymptomatisch. Besteht kein Kinderwunsch, ist eine chirurgische oder medikamentöse Maßnahme in diesem Fall nicht indiziert. Endometriose-bedingte Harnleiterstenosen mit Hydronephrose oder Darmstenose stellen jedoch Ausnahmen dar: Diese sollten grundsätzlich immer und möglichst zeitnah operiert werden [Ulrich et al. 2014].

4. Aktuelle medikamentöse Therapiekonzepte bei Endometriose

Endometriose wird mittlerweile aufgrund des chronischen Verlaufs zu den chronisch-entzündlichen Erkrankungen gezählt, jedoch ist es möglich, Endometriose-assoziierte Schmerzen operativ und/oder medikamentös zu behandeln und das Progressions- oder Rezidivrisiko zu verringern. Die jeweilige Therapieempfehlung ist dabei abhängig vom Alter der Frau, der Familienplanung, dem Ausmaß der Beschwerden und der Lokalisation der Endometriose [Ulrich et al. 2014]. Ein operativer Eingriff kann sich positiv auf Schmerzen und Fruchtbarkeit auswirken. In Rezidivsituationen muss die Indikation zur erneuten Operation jedoch streng geprüft werden. Diese kann überlegt werden, wenn Patientinnen von vorherigen Operationen stark profitiert haben. Da die Schmerzmechanismen mit peripherer und zentraler Hyperalgesie aber sehr komplex sind, kann es auch sein, dass Patientinnen nicht von wiederholten Operationen profitieren und sich die Schmerzen durch die Ausbildung von Fibrose, Adhäsionen oder gar neuropathischen Schmerzen sogar verstärken. Zudem ist zu beachten, dass jede Operation am Ovar die Fertilität reduzieren kann, was nachfolgend die Lebensqualität negativ beeinflusst und die Therapiekosten erhöht [Vercellini et al. 2009b]. Daher ist es wichtig, nach einer Operation das Wiederauftreten der Symptome und Läsionen zu verhindern, um eine Linderung der Schmerzen

und die Fertilität so lange wie möglich aufrechtzuerhalten. Patientinnen sollten präoperativ über medikamentöse Alternativen aufgeklärt werden.

4.1. Verfügbare Substanzklassen

Das Wachstum von Endometrioseläsionen ist estrogenabhängig und induziert eine inflammatorische Umgebung. Im eutopen und ektopen Endometrium wird das Enzym Aromatase (Estrogensynthase) überexprimiert, das die Umwandlung von Androgenen in Estrogene katalysiert. Derzeitige medikamentöse Therapiekonzepte greifen die Estrogenabhängigkeit gezielt an. Gestagene und GnRH-Analoga erschaffen durch Inhibition der ovariellen Follikel-Entwicklung eine Reduktion der Estrogenproduktion und damit eine hypo-estrogene Umgebung mit nachfolgender Atrophie der Endometrioseläsionen [Klipping et al. 2012, McCormack 2010].

Durch die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) können zwar Endometriose-bedingte Symptome gemildert bzw. maskiert, aber offensichtlich nicht immer die Entwicklung einer Endometriose verhindert werden [Chapron et al. 2011, Parazzini et al. 1999]. Der Estrogenanteil in allen oralen Kontrazeptiva, sei es Ethinylestradiol oder Est-

radiol, stellt möglicherweise einen Risikofaktor für die Progredienz der Erkrankung dar [Casper 2017]. Es sind Fälle von tief infiltrierender Endometriose v. a. bei Patientinnen mit langjährigem Einsatz von KOK zur Kontrazeption beschrieben [Casper 2017, Römer 2016, Römer 2014]. Wobei bei diesen Patientinnen, die die Anwendung von KOK oftmals wegen einer schweren Dysmenorrhö (Off-label-use) begonnen hatten, nicht klar ist, inwieweit bereits eine Endometriose vorgelegen hatte, die sich dann progredient entwickelte. Daher sollte man Patientinnen, die anamnestisch Hinweise auf eine Endometriose/Adenomyose hatten, unter langfristiger Einnahme von KOK besondere Beachtung schenken, um die Entwicklung einer tief infiltrierenden Endometriose nicht zu übersehen. Casper (2017) empfiehlt daher, eine Gestagenmonotherapie in der First-line-Therapie zu bevorzugen.

4.1.1. Analgetika, GnRH-Analoga, Gestagene

Analgetika

Die Behandlung von Endometriose-Patientinnen mit Analgetika ist ein rein symptomatischer Lösungsansatz, der indiziert ist, wenn eine Hormontherapie wegen Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Kinderwunsch der Patientin nicht möglich ist oder Hormone allein unwirksam sind. Um eine zeitlich begrenzte Situation zu überbrücken, kann die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika hilfreich sein. Die Gabe von Schmerzmitteln kann langfristig Magenschleimhaut und Niere schädigen, wodurch dieser Ansatz als Dauertherapie nicht geeignet ist [Römer 2016]. Leider beschreiben auch viele Patientinnen eine Unwirksamkeit der Präparate auf Dauer. Hier ist die Studienlage ungenügend, zu wenige Analgetika wurden zur Behandlung von Endometriose-assoziierten Beschwerden getestet.

GnRH-Analoga

Agonisten des Rezeptors für das Gonadotropin-freisetzende Hormon (GnRH-Analoga) galten lange Zeit als Standard in der Behandlung der Endometriose. Für GnRH-Analoga zeigt sich eine gute Wirkung hinsichtlich der Schmerzreduktion und Wirksamkeit [Engel et al. 2015, Strowitzki et al. 2010b]. Die Praxis zeigt jedoch, dass es unter GnRH-Analoga zu einer starken Suppression der Estradiolspiegel auf postmenopausale Werte kommt. Durch den induzierten Estrogenmangel lassen sich häufig unerwünschte Beschwerden wie Hitzewallungen, Scheidentrockenheit und v. a. Osteopenie beobachten [Römer 2016]. Dadurch sollte eine GnRH-Analoga-Therapie immer mit zusätzlicher Add-back-Therapie erfolgen. Ohne Add-back-Therapie ist sie auf eine Anwendungsdauer von höchstens sechs Monaten zu begrenzen, da sonst mit einem Knochendichteverlust zu rechnen ist.

Auch wenn die Schmerzreduktion durch GnRH-Analoga und das Gestagen Dienogest vergleichbar ist [Strowitzki et al. 2010b], stellen die GnRH-Analoga bei Therapieversagen anderer Hormone ggf. noch immer eine effektive Option dar und können intermittierend eingesetzt werden.

Gestagene

Gestagenmonotherapien mit verschiedenen Gestagenen wurden bereits in der Vergangenheit versuchsweise zur Therapie der Endometriose angewendet. Diese mussten in relativ hohen Dosierungen eingesetzt werden, um eine Wirksamkeit zu erreichen, wobei jedoch keine kontrollierten Dosisfindungsstudien existierten. Aufgrund der fehlenden bzw. unzureichenden Studienlage wurde diesen Präparaten die Zulassung für die Endometrioseindikation versagt. Diese hoch dosierten Gestagenmonotherapien waren mit einem erhöhten Risiko für Gestagen-bedingte, aber auch Estrogenmangel-bedingte Nebenwirkungen bis hin zum möglichen Knochendichteverlust verbunden. Deshalb war in der Vergangenheit der Einsatz der hoch dosierten Gestagentherapie auch ähnlich wie bei GnRH-Analoga auf eine Anwendungsdauer von sechs Monaten beschränkt [Römer 2013].

Erst mit Dienogest stand ein geeignetes Gestagen zur Verfügung, das umfassend für die Therapie der Endometriose getestet wurde und seit 2010 für die Therapie der Endometriose zugelassen ist. Für Dienogest liegen neben einer Dosisfindungsstudie [Köhler et al. 2010], bei der die lokale Wirksamkeit am Peritoneum laparoskopisch kontrolliert wurde, auch umfangreiche Daten aus Placebo-kontrollierten Studien und Vergleichsstudien vor.

Dienogest

Das Gestagen Dienogest vereint die Vorteile der 19-Nortestosteronderivate und der Progesteronderivate. Es weist neben gestagenen und antiandrogenen Eigenschaften auch antiproliferative, antiinflammatorische und antiangiogene Wirkungen auf. Dienogest reduziert die Estrogenproduktion und damit die trophischen Effekte auf das Endometrium – sowohl ektop als auch eutop [Ichioka et al. 2015, Miyashita et al. 2014, Römer 2013].

Mit einer Dosis von 2 mg Dienogest pro Tag wird die endogene Estradiolproduktion moderat unterdrückt, sodass die Serumkonzentration weitestgehend im gewünschten therapeutischen Fenster von 30–60 pg/ml für die Endometriose-therapie liegt [Barbieri 1992, Barbieri 1998, Klipping et al. 2012].

Der Wirkungsmechanismus von Dienogest konnte bereits auf molekularer Ebene nachgewiesen werden. Dienogest supprimiert die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse und wirkt gleichzeitig auf den Stoffwechsel unmittelbar am Endometrioseherd. An Endometriomgewebeschnitten konnte gezeigt werden, dass Dienogest die Proliferation, die Aromataseexpression und die Angiogenese reduziert und zugleich die Apoptose verstärkt [Miyashita et al. 2014]. Außerdem reguliert das Gestagen durch die Progesteronrezeptoren die Expression der Schmerz- und Progressionsassoziierten pathophysiologischen Faktoren herunter und beeinflusst signifikant die inflammatorische Mikroumgebung der Läsionen, was vermutlich ausschlaggebend für die klinische Wirksamkeit ist [Grandi et al. 2016, Ichioka et al. 2015]. Endometriosezellen exprimieren Nervenwachstumsfaktoren wie NGF (Nerve Growth Factor), welcher das Wachstum von Nervenfasern um bzw. in die Läsion hinein begünstigt. Dieser wird als wichtiger Faktor in der Ätiologie der Endometriose-bedingten Schmerzen angesehen. Wurden Adenomyose-Patientinnen mit Dienogest behandelt, zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Reduktion der NGF-Expression und eine niedrigere Dichte an Nervenfasern im Adenomyose-Gewebe (jeweils $p < 0,05$) [Takeuchi et al. 2016]. Darüber hinaus konnte in der Peritonealflüssigkeit von Endometriose-Patientinnen NGF nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich, dass die NGF-Konzentration in der Peritonealflüssigkeit nicht mit dem Schmerz-Score korrelierte [Barcena de Arellano et al. 2011]. Gewebekulturen haben zudem gezeigt, dass Dienogest die Expression von Enzymen reduziert, die in den Estrogenmetabolismus involviert sind, was zu einer Senkung der pathologisch gesteigerten Estradiolproduktion im Endometriosegewebe führt [Mori et al. 2015].

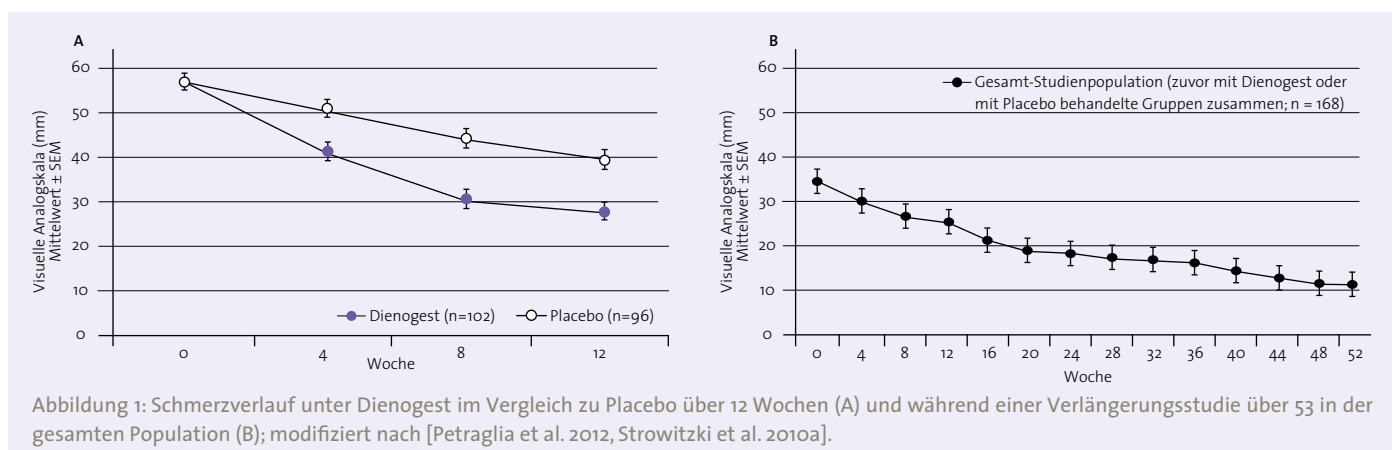
4.2. First-line-Therapie

Trotz modernster Techniken können Operationen bei Endometriose mit Risiken verbunden sein und es kann bei

Erst- oder Wiederholungseingriffen zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Es gilt individuell abzuwägen, ob eine Operation von Nutzen ist und verantwortet werden kann oder ob eine alternative Behandlungsmethode gewählt werden sollte. Medikamentöse Therapiekonzepte haben dadurch in den vergangenen Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Dementsprechend empfiehlt die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in ihrer Leitlinie eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Endometriose-assoziierten Schmerzen [Dunselman et al. 2014]. Patientinnen mit klinischem Endometrioseverdacht, die keine Operation wünschen oder eine erneute Operation ablehnen, können laut Empfehlung der World Endometriosis Society eine hormonelle Therapie mit Dienogest durchführen [Johnson et al. 2013].

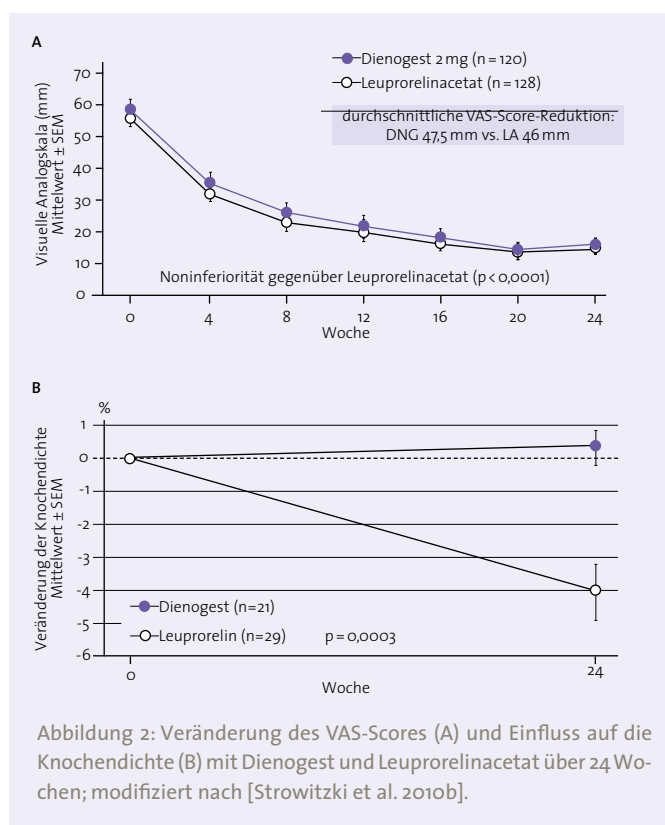
Die Wirksamkeit und Sicherheit von 2 mg Dienogest pro Tag konnte bereits in mehreren Studien belegt werden [Harada und Taniguchi 2010, Momoeda et al. 2007, Strowitzki et al. 2015]. Eine randomisierte, multizentrische Open-Label-Studie hat den Effekt von Dienogest auf die Endometriose-läsionen untersucht. Es wurden Patientinnen mit unterschiedlichen rASRM-Scores eingeschlossen, die über einen Zeitraum von 24 Wochen täglich 2 mg Dienogest erhielten. Zu Beginn der Studie wiesen 34,5 %, 37,9 % bzw. 27,6 % der Patientinnen einen rASRM-Score von I, II bzw. III auf. Durch die Behandlung mit Dienogest konnten die Endometriose-läsionen drastisch reduziert werden. Nach 24 Wochen wiesen 23,8 % der Patientinnen keine Endometriose mehr auf und 52,4 %, 9,5 % bzw. 4,8 % der Patientinnen wiesen einen rASRM-Score von I, II bzw. III auf [Köhler et al. 2010].

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 198 Patientinnen für 12 Wochen mit Dienogest behandelt. Bereits nach vier Wochen zeigte sich eine signifikant stärkere Reduktion der Schmerzsymptomatik im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) (Abbildung 1A) [Strowitzki



et al. 2010a]. Dieser Studie folgte eine offene Studienphase über 53 Wochen, bei der alle Patientinnen Dienogest erhielten (n = 168). Nach wenigen Wochen glichen sich die VAS-Kurven an und es zeigte sich auch weiterhin eine dauerhafte Abnahme der Schmerzen, was die klinische Wirksamkeit von Dienogest auch über eine längere Therapiedauer unterstreicht (Abbildung 1B) [Petraglia et al. 2012].

Eine Vergleichsstudie von Dienogest mit dem GnRH-Analogen Leuprorelinacetat über 24 Wochen zeigte, dass bei 252 Patientinnen eine vergleichbare Reduktion der Beschwerden erzielt wurde (Abbildung 2A). Dienogest wurde von den Patientinnen jedoch besser toleriert und weist ein günstigeres Sicherheitsprofil auf. Im Gegensatz zum GnRH-Analogen Leuprorelinacetat führte Dienogest nicht zu einer Abnahme der Knochenmasse (Abbildung 2B) und zeichnete sich durch ein günstigeres Verträglichkeitsprofil aus, da Estrogenmangel-bedingte Beschwerden, u. a. Hitzewallungen, unter der Dienogest-Therapie weitaus weniger auftraten [Strowitzki et al. 2010b, Strowitzki et al. 2012].



Patientinnen mit symptomatischer rektovaginaler Endometriose, die mit der Einnahme des Gestagens Norethisteronacetat (NETA) aufgrund anhaltender Schmerzen unzufrieden waren, wurden für nachfolgende sechs Monate mit Dienogest behandelt. Es zeigte sich, dass die Behandlung

mit Dienogest die Endometriose-assoziierten Beschwerden (chronische Beckenschmerzen, Dyspareunie, Dyschezie) signifikant reduzierte, wodurch sich die Lebensqualität und das Sexualleben deutlich verbesserten [Morotti et al. 2014].

Auch bei symptomatischer Blasenendometriose kann eine medikamentöse Therapie mit Dienogest helfen, wenn eine Operation nicht möglich oder gewünscht ist. Durch die Einnahme von Dienogest verbesserten sich die Endometriose-bedingten Symptome nach kurzer Zeit und zudem verkleinerten sich die Endometrioseläsionen [Agarwal et al. 2015, Angioni et al. 2015].

Aus diesen Studien kann gefolgert werden, dass Dienogest aufgrund des hohen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils für die Behandlung der Endometriose geeignet ist, insbesondere, wenn ein operativer Erst- oder Wiederholungseingriff nicht indiziert ist. In manchen Fällen ist eine Operation jedoch unumgänglich. Sofern kein Schwangerschaftswunsch besteht, sollte diese dann mit einer postoperativen Rezidivprophylaxe kombiniert werden [Römer 2015, Römer 2016].

4.3. Postoperative Rezidivprophylaxe

Nach chirurgischer Behandlung und/oder Absetzen einer medikamentösen Therapie ist die Rezidivrate bei Endometriose mit 40–50 % nach fünf Jahren sehr hoch [Guo 2009, Vercellini et al. 2009a]. Die Rezidivrate hängt dabei von der Aktivität und Ausdehnung der Endometriose sowie vom Zeitpunkt des Eingriffs ab. Bei Patientinnen im rASRM-Stadium I/II liegt die Rezidivrate drei Jahre nach Laparoskopie bei 25 %, bei Patientinnen im Stadium III/IV sogar bei 90 % [Römer 2016].

Eine aktuelle Studie zeigt zudem, dass bei einer ovariellen Endometriose das Auftreten von Rezidiven abhängig vom Alter der Patientin ist. Je älter die Patientin, desto unwahrscheinlicher ist das Wiederauftreten von Endometriomen. Die Autoren postulieren, dass dies u. a. an aggressiveren Formen der Endometriose bei jüngeren Patientinnen liegen könnte und die Erkrankung dadurch häufiger wieder auftritt. Bei 40–45-Jährigen lag die Rezidivrate im Mittel bei 10,2 %, während sie bei 30–39- bzw. 20–29-jährigen Patientinnen 22,5 % bzw. 43,3 % betrug. Eine hormonelle Therapie hat gerade bei jüngeren Patientinnen einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate von Endometriomen, während dies bei älteren Patientinnen nicht mehr der Fall ist [Seo et al. 2017]. Eine postoperative, adjuvante, medikamentöse Rezidivprophylaxe kann dem Wiederauftreten von Läsionen entgegenwirken, Schmerzen lindern und so multiplen Operationen vorbeugen [Römer 2016, Ulrich et al. 2014].

Im Frühstadium der Endometrioseläsionen finden sich kleine Vesikel mit zahlreichen hoch-aktiven, inflammatorischen Mediatoren, die möglicherweise ebenfalls an der Schmerzgenese beteiligt sind. Sie werden jedoch häufig vom Operateur übersehen. Eine adjuvante medikamentöse Therapie gewinnt daher zunehmend an Bedeutung, je aktiver die Endometriose ist [Römer 2016].

Zur medikamentösen Rezidivprophylaxe stehen Gestagenpräparate und GnRH-Analoga zur Verfügung, die eine Amenorrhö induzieren und eine Progression verhindern bzw. eine Regression der Endometrioseläsionen bewirken können. Sowohl für Gestagenpräparate als auch für GnRH-Analoga mit Add-back-Therapie konnte eine vergleichbare Wirkung im Hinblick auf die Reduktion der Rezidivrate gezeigt werden, jedoch mit den bereits dargelegten unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen [Bedaiwy et al. 2017, Strowitzki et al. 2010b, Strowitzki et al. 2012].

Für Dienogest wurde in einer retrospektiven Studie die Wirkung auf die Rezidivrate von 568 Frauen mit ovariellen Endometriom untersucht. Die postoperative Rezidivrate konnte fünf Jahre nach operativem Eingriff von 69 % in der

Placebo-Gruppe ohne Prophylaxe auf 4 % in der Dienogestgruppe massiv gesenkt werden ($p < 0,0001$) [Ota 2015]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Follikelreserve besonders zu beachten, da wiederholte Operationen am Ovar diese stark reduzieren können und somit vermieden werden sollten.

Im Hinblick auf eine medikamentöse Rezidivprophylaxe sind GnRH-Analoga, allerdings über einen begrenzten Zeitraum, oder Dienogest in der Langzeittherapie als mögliche Therapieoptionen zu betrachten. Weiterhin besteht die Option, die Rezidivprophylaxe zunächst mit GnRH-Analoga vorzunehmen und dann auf Dienogest für die Langzeittherapie zu wechseln. Analgetika oder komplementärmedizinische Ansätze können kurzzeitig und additiv zur Schmerzlinde- rung eingesetzt werden (Abbildung 3) [Römer 2016].

4.4. Langzeittherapie

Laut der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sollte die Endometriose als chronische Erkrankung angesehen werden, die eines lebenslangen Managements bedarf [The Practice Committee of the American Society for Reproductive 2014].

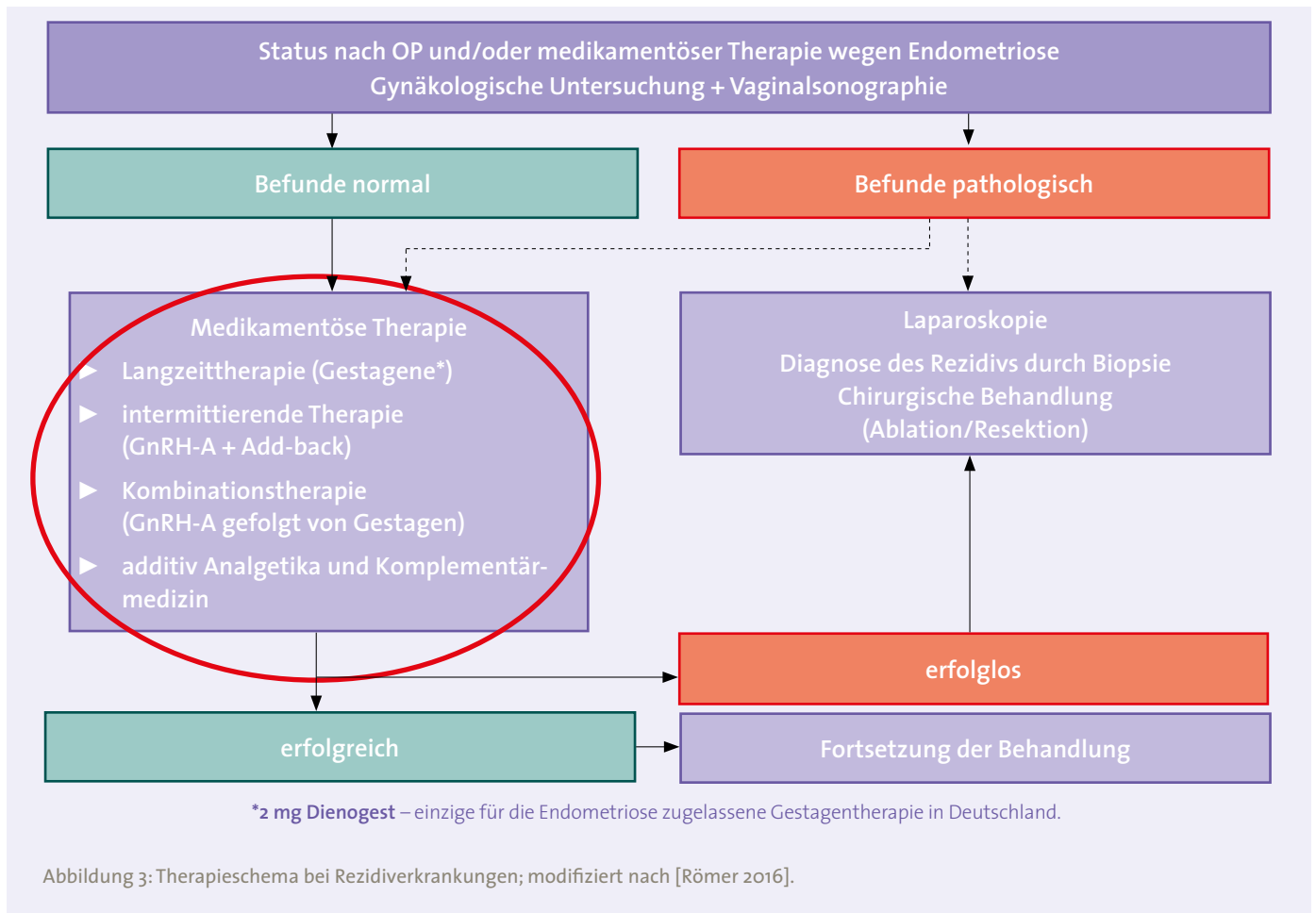


Abbildung 3: Therapieschema bei Rezidivkrankungen; modifiziert nach [Römer 2016].

Langzeittherapien werden in Deutschland vorwiegend als adjuvante hormonelle Therapie nach operativer Sanierung eingesetzt, besonders bei schwerwiegender Endometriose höherer Stadien und bei der tief infiltrierenden Endometriose. Aber auch die primäre medikamentöse Behandlung der Endometrioseherde in der First-line-Therapie kann eine mögliche Option sein. GnRH-Analoga sollten aufgrund der bereits beschriebenen erheblichen Nebenwirkungen nur intermittierend angewendet werden. Dadurch spielen gut verträgliche Gestagene wie Dienogest zunehmend in der Langzeittherapie der Endometriose eine wichtige Rolle [Römer 2015].

Mehrere Studien bestätigen das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Dienogest auch in der Langzeittherapie [Petraglia et al. 2012, Takagi et al. 2012]. Eine Langzeitstudie mit Dienogest über 53 Wochen belegt, dass die Behandlung effektiv und sicher ist. Bei den Patientinnen hatten sich die Endometrioseläsionen zum Teil verkleinert, je nach Lokalisation unterschiedlich schnell [Sugimoto et al. 2015]. Eine weitere Studie bestätigt die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dienogest in der Langzeittherapie von 36 Monaten. Patientinnen mit unterschiedlichen Indikationen zur Langzeittherapie – zumeist mit wiederholten operativen Eingriffen, abgelehnten oder inkompletten Operationen – wurden mit Dienogest behandelt. Die Behandlung führte zu einer Reduktion der Beschwerden. Auch nach drei Jahren Behandlungsdauer zeigte sich eine anhaltende Wirksamkeit auf den VAS-Schmerzscore und die Estradiolwerte lagen im gewünschten therapeutischen Fenster (37 +/- 12 pg/ml), sodass durchgehend eine hohe Effektivität auf die Endometrioseherde bestand. In wenigen Fällen traten temporäre Nebenwirkungen wie Blutungsstörungen und depressive Verstimmungen auf, die sich jedoch gut therapieren ließen [Römer 2015].

Hinsichtlich der Anwendung von Dienogest kann es anfangs häufiger zu Zwischenblutungen kommen, die mit Schmerzen verbunden sein und nachfolgend zum Therapieabbruch führen können. Im Langzeitverlauf unter Dienogest treten Blutungsstörungen jedoch seltener auf. Das Problem kann zudem durch einen Therapiebeginn mit Dienogest am ersten Zyklustag oder nach einem Gestagentest verringert werden. Bei späteren Blutungen unter Dienogest kann eine vorübergehende Therapiepause über 5–7 Tage in Erwägung gezogen werden oder eine kurzzeitige Behandlung mit Estrogenen, z. B. 1–2 mg Estradiol/Estradiolvalerat (Off-label-use). Weiterhin sind Stimmungsschwankungen bis hin zu

depressiven Episoden bekannt. Hier muss insbesondere bei Patientinnen mit bekannten Depressionen gemeinsam mit der Patientin überlegt werden, ob die Einnahme versucht werden soll. Die überwiegende Zahl der Patientinnen verträgt das Medikament aber sehr gut, sodass es unter Berücksichtigung der individuellen Nutzen-Risiko-Analyse grundsätzlich für eine Dauertherapie geeignet ist.

Der mögliche Einsatz von Dienogest wurde ebenfalls in einer Studie mit Adolescentinnen untersucht. Die VISADO-Studie zeigte, dass sich bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren durch die Einnahme von Dienogest der mittlere Schmerzscore und Endometriose-assoziierte Symptome deutlich verbesserten. Die mittlere Knochendichte an der Lendenwirbelsäule war dabei um 1,2 % innerhalb eines Jahres gesunken, was sich nach Absetzen der Therapie jedoch schnell wieder relativierte [Merz 2015, Römer 2016]. Der behandelnde Arzt sollte insbesondere bei Jugendlichen individuell Nutzen und Risiko einer medikamentösen und/oder operativen Behandlung abwägen.

Dienogest (2 mg) ist bisher in Deutschland, aber auch zahlreichen anderen Ländern, mit zeitlich unbegrenzter Dauer zur Therapie zugelassen.

4.5. Lokale hormonelle Therapie mit Gestagen

Bei der *Adenomyosis uteri* kann wegen der nicht auszuschließenden Verstärkung der Blutungsproblematik (Hypermenorrhö) unter einer systemischen Gestagenmonotherapie ein lokal Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinsystem (LNG-IUS) eine mögliche Alternative darstellen. Das heißt, dass bei Adenomyose-assoziiierter Hypermenorrhö die lokale Anwendung eines LNG-IUS eine mögliche Therapieoption bietet. Studien konnten zeigen, dass es darunter zu einem deutlichen Rückgang der Beschwerden, aber auch zu einer Reduktion der Myometriumsdicke kommt [Bragheto et al. 2007, Radzinsky et al. 2016]. Da mit dem LNG-IUS im Allgemeinen nur niedrige systemische Gestagenspiegel erzielt werden und der natürliche Zyklus und damit die endogene Estrogenproduktion in der Regel nicht beeinflusst werden, dürfte allerdings die Effektivität bei externer Endometriose unzureichend sein (Off-label-use).

5. Fazit

Die Endometriose ist eine heterogene Erkrankung, die die Lebensqualität von Frauen im reproduktiven Alter stark beeinträchtigen kann – bislang gibt es jedoch keine kausale Therapie. Diverse Therapiekonzepte stehen zur Behandlung der verschiedenen Endometriosemanifestationen zu Verfügung. Mögliche Therapieoptionen müssen dabei individuell mit der Patientin abgestimmt und auf mögliche Nebenwirkungen und Risiken hingewiesen werden. In die Entscheidung über eine mögliche Therapie sollte die Lokalisation der Endometriose, die Familienplanung sowie das Alter und Sicherheitsbedürfnis der Patientin mit einbezogen werden. Eine hormonelle Behandlung und Rezidivprophylaxe nehmen neben der diagnostischen und therapeutischen Laparoskopie einen immer höheren Stellenwert ein. Derzeit stellen GnRH-Analoga und Gestagenmonopräparate bei Endometriose mögliche medikamentöse Therapieoptionen dar. Dienogest ist das einzige Gestagen, das für die Indikation Endometriose systematisch sowohl durch Placebo-kontrollierte als auch mit anderen Substanzen vergleichende und Langzeitstudien untersucht wurde und dessen Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene nachgewiesen ist. Durch die gute Wirksamkeit und das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wird Dienogest häufig als medikamentöse Therapie bei Endometriose empfohlen.

5. Literatur

- Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82(4):878–84
- Agarwal S, Fraser MA, Chen I, et al. Dienogest for the treatment of deep endometriosis: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(2):309–13
- Angioni S, Nappi L, Pontis A, et al. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(5):406–8
- Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):740–5
- Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *J Reprod Med* 1998;43(3 Suppl):287–92
- Barcena de Arellano ML, Arnold J, Vercellino GF, et al. Influence of nerve growth factor in endometriosis-associated symptoms. *Reprod Sci* 2011;18(12):1202–10
- Bedaiwy MA, Allaire C und Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril* 2017;107(3):537–48
- Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, et al. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007;76(3):195–9
- Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril* 2017;107(3):533–6
- Chapron C, Souza C, Borghese B, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26(8):2028–35
- Deguará CS, Pepas L und Davis C. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(4):241–4
- Djalali S, Janson D, Altgassen C, et al. Quality of the clinical diagnosis of endometriosis. 2009;1(1):46
- Engel JB, Tinneberg HR, Block NL, et al. Analogs of luteinizing hormone-releasing hormone in the treatment of endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015;7(1):19
- Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(4):299–303
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res* 2016;65(3):183–92
- Greene AD, Lang SA, Kendziorski JA, et al. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction* 2016;152(3):R63–78
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15(4):441–61
- Harada T und Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond)* 2010;6(1):27–35
- Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27(12):3412–6
- Ichioka M, Mita S, Shimizu Y, et al. Dienogest, a synthetic progestin, down-regulates expression of CYP19A1 and inflammatory and neuroangiogenesis factors through progesterone receptor isoforms A and B in endometriotic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;147:103–10
- Johnson NP, Hummelshoj L und World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28(6):1552–68
- Klipping C, Duijkers I, Remmers A, 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
- Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108(1):21–5
- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55(4):759–65
- Kruger K, Behrendt K, Balzer M, et al. Stellenwert der Magnetresonanztomografie in der Diagnostik der Endometriose. *Rofo* 2011;183(5):423–31
- McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs* 2010;70(16):2073–88

- Mechsner S. Endometriose: Eine oft verkannte Schmerzerkrankung. *Schmerz* 2016; 30(5):477–90
- Merz M. Abstracts from the 1st Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015;7(Suppl. 1):S71
- Miyashita M, Koga K, Takamura M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(9):644–8
- Momoeda M, Taketani Y, Terakawa N, et al. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther* 2007;35(7):769
- Mori T, Ito F, Matsushima H, et al. Dienogest reduces HSD17beta1 expression and activity in endometriosis. *J Endocrinol* 2015;225(2):69–76
- Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, et al. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:188–92
- Ota Y, Andou M, Yanai S, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015;7(2):63–7
- Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, et al. Oral contraceptive use and risk of endometriosis. *Italian Endometriosis Study Group. Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(7):695–9
- Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(1):167–73
- Radzinsky VE, Khamoshina MB, Nosenko EN, et al. Treatment strategies for pelvic pain associated with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(sup2):19–22
- Römer T. Therapie bei Endometriose – Welches Gestagen ist bei Endometriose das richtige Medikament? *Der Privatarzt Gynäkologie* 2013;6:10–1
- Römer T. Endometriose – Medikamentöse Langzeittherapie. *Der Privatarzt Gynäkologie* 2015;5:14–5
- Römer T. Die Therapie der Endometriose. *Thieme Praxis Report* 2016;8(2):1–16
- Römer T, Schweppe K-W. Endometriose? – Individuelles Therapiekonzept erforderlich. *gyne* 2014(3):11–3
- Schindler AE. Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose. *J Fertil Reprod* 2007;4:22–7
- Schweppe K-W. Endometriose – Entstehung, Diagnostik, Behandlungsmöglichkeiten und Probleme in Klinik und Praxis. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2011;8(3):180–93
- Seo JW, Lee DY, Yoon BK, et al. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;208:81–5
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health* 2015;7:393–401
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010a;151(2):193–8
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010b;25(3):633–41
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117(3):228–33
- Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(12):1921–6
- Takagi H, Neyatani N, Fujita S, et al. O671 Efficacy and safety of long-term dienogest therapy for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119:S496–57
- Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, et al. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;207:157–61
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2014;101(4):927–35
- Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynakol* 2005;127(5):275–81
- Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74(12):1104–18
- Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, et al. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009a;146(1):15–21
- Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009b;88(10):1074–82
- Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27(9):2698–711

Impressum

Autoren:

Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner
Klinik für Gynäkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Redaktion:

Dr. Carmen Koch
KW medipoint, Bonn

Layout:

Susanna Mokraß
KW medipoint, Bonn

Veranstalter:

MedLearning AG, München
cme.medlearning.de

Mit freundlicher Unterstützung der Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena.
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.
L.JPH.MKT.WH.08.2017.0710