



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-183 Linzagolix**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Linzagolix**

**[Zur symptomatischen Behandlung der Endometriose]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Operative Maßnahmen wie die vollständige oder teilweise Resektion der Endometrioseherde, ablativ Verfahren zur Entfernung der Läsionen, eine Hysterektomie oder eine Ovarialzystektomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nutzenbewertung nach §35a SGBV zu Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Beschluss vom 16.05.2024)

Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus (Beschluss vom 16.03.2017)

*Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse (AM-RL, Anlage III):*

13. Antidysmenorrhöika,

- ausgenommen Prostaglandinsynthetasehemmer bei Regelschmerzen,

- ausgenommen systemische hormonelle Behandlung von Regelanomalien

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linzagolix Yselyt <sup>®</sup>	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Yselyt <sup>®</sup> wird angewendet zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.
<b>Gestagene</b>	
Dienogest G03DB08 z.B. Visanne <sup>®</sup> 2 mg	Behandlung der Endometriose.
Chlormadinon G03 DB 06 Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM <sup>®</sup>	[...] - unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und <b>Dysmenorrhoe</b>
<b>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga)</b>	
Goserelin L02A E03 z.B. Zoladex <sup>®</sup> Gyn	Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.  Präoperative Endometriumabflachung vor geplanten operativen, hysteroskopischen Eingriffen, z. B. Endometriumablation oder Resektion.  <i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...]</i> <i>Die Behandlung der Endometriose sollte 6 Monate nicht überschreiten, da über einen längeren Zeitraum noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden, aufgrund des Verdachts der Schädigung der Knochendichte. Bei Patientinnen, die Goserelin zur Behandlung der Endometriose erhalten, konnte durch eine Hormonersatztherapie (tägliche Einnahme von Östrogen und Progestagen) die Schädigung der Knochendichte und die vasomotorischen Symptome reduziert werden.</i> <i>Zoladex<sup>®</sup> Gyn darf nicht angewendet werden: [...] bei Kindern;</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Buserelin L02AE01 z.B. Metrelef®</p>	<p>Endometriose Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung der Eierstöcke angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Behandlung dauert in der Regel 6 Monate und sollte 9 Monate nicht überschreiten. Die Anwendung von METRELEF ist bei Kindern nicht indiziert.</i></p>
<p>Leuprorelin L02AE z.B. Trenantone-Gyn®</p>	<p>Trenantone-Gyn wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung in den Eierstöcken angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</li> </ul> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Dauer der Anwendung ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen.</i></p>
<p>Triptorelin L02AE04 z.B. DECAPEPTYL Gyn 3,75</p>	<p>Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Wegen der möglichen Wirkung auf die Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).</i></p>
<p>Nafarelin H01CA02 z.B. Synarela</p>	<p>Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.</p> <p><i>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation: [...] Die Anwendungsdauer darf 6 Monate nicht überschreiten. Kommt es nach einem 6-monatigen Behandlungszyklus erneut zu Endometrioseerscheinungen und sollte eine weitere Therapie mit Synarela erwogen werden, muss gesichert sein, dass sich die Knochendichte im Normalbereich befindet. Über eine wiederholte Endometriosebehandlung mit Synarela liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor. Sie kann deswegen nicht empfohlen werden.</i></p> <p><i>Synarela darf nicht angewendet werden: [...] bei jungen Erwachsenen (&lt; 18 Jahre);</i></p>

**GnRH-Antagonist**

Relugolix/Estradiol/  
Norethisteronacetat  
H01CC54  
Ryeqo

Ryeqo wird angewendet bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

<sup>1</sup>Aufgrund der Vielzahl der verfügbaren Analgetika wird eine Auswahl von Wirkstoffen dargestellt.

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2024-B-183 (Linzagolix)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 27. August 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien.....	6
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	19
Referenzen .....	21

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMD	Bone mineral density
CDR	Clinical Decision Rule
CNTS	Chronische nicht-tumorbedingte Schmerzen
DE	Deep endometriosis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotrophin releasing hormone
GoR	Grade of Recommendations
GPP	Good practice points
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LUNA	Laparoscopic uterosacral nerve ablation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OCP	Oral contraceptive pill
OR	Odds Ratio
PSN	Presacral neurectomy
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Symptomatische Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.07.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 971 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Cochrane Reviews**

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

#### **3.2 Systematische Reviews**

Es wurden keine systematischen Reviews identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

---

#### European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2022 [3].

##### Endometriosis

##### **Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline offers best practice advice on the care of women with suspected and confirmed endometriosis. Recommendations are provided on diagnosis and treatment for both relief of painful symptoms and for infertility due to endometriosis.

##### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft teilweise zu (keine Informationen zum formalen Konsensusprozess, aber externes Begutachtungsverfahren dargelegt);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (The current guideline will be considered for revision in 2025 (four years after publication)).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- [...] searches in PUBMED/MEDLINE and the Cochrane library. We searched the databases from inception up to 1 december 2020.

##### LoE

- The quality of the selected papers was assessed by means of the quality assessment checklist, defined in the ESHRE guideline manual.
- Summary of findings tables are usually prepared according to the GRADE approach for all interventions with at least two studies (RCTs) per outcome. For the interventions in the current guideline, such evidence is not available, and hence no summary of findings tables were produced.

##### GoR

- We labelled the recommendations as either “strong” or “weak” according to the GRADE approach, with appropriate wording for each option.
- Other recommendations:
  - good practice point (information of the advice of the GDG regarding a certain recommendation)
  - research only recommendation (the test or intervention should only be considered within the setting of a research trial for which appropriate approvals and safety precautions have been established)

##### Sonstige methodische Hinweise

- Der nachfolgend dargestellte Hintergrundtext ist aufgrund des Umfangs nicht abschließend extrahiert. Die extrahierten Inhalte richteten sich nach den in der

Übersicht „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ genannten AM sowie den operativen Verfahren.

## Treatment of endometriosis-associated pain

### Analgesics

10	Women may be offered NSAIDs or other analgesics (either alone or in combination with other treatments) to reduce endometriosis-associated pain.	⊕○○○	Weak recommendation
----	---	------	---------------------

### Hormone treatments

11	It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation
----	---	------	-----------------------

12	The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.		GPP
----	--	--	-----

### Combined hormonal contraceptives

13	It is recommended to prescribe women a combined hormonal contraceptive (oral, vaginal ring or transdermal) to reduce endometriosis-associated dyspareunia, dysmenorrhea, and non-menstrual pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

14	Women suffering from endometriosis-associated dysmenorrhea can be offered the continuous use of a combined hormonal contraceptive pill.	⊕⊕○○	Weak recommendation
----	---	------	---------------------

### Progestogens (including progestogen-only contraceptives)

15	It is recommended to prescribe women progestogens to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

16	The GDG recommends that clinicians take the different side effect profiles of progestogens into account when prescribing them.		GPP
----	--	--	-----

17	It is recommended to prescribe women a levonorgestrel-releasing intrauterine system or an etonogestrel-releasing subdermal implant to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation
----	---	------	-----------------------

### GnRH agonists

18	It is recommended to prescribe women GnRH agonists to reduce endometriosis-associated pain, although evidence is limited regarding dosage or duration of treatment.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	---	------	-----------------------

19	The GDG recommends that GnRH agonists are prescribed as second line (for example if hormonal contraceptives or progestogens have been ineffective) due to their side effect profile.		GPP
----	--	--	-----

20	Clinicians should consider prescribing combined hormonal add-back therapy alongside GnRH agonist therapy to prevent bone loss and hypoestrogenic symptoms.	⊕⊕⊕○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

### GnRH antagonists

21	It can be considered to prescribe women GnRH antagonists to reduce endometriosis-associated pain, although evidence is limited regarding dosage or duration of treatment.	⊕⊕⊕○	Weak recommendation
----	---	------	---------------------

22	The GDG recommends that GnRH antagonists are prescribed as second line (for example if hormonal contraceptives or progestogens have been ineffective) due to their side-effect profile.		GPP
----	---	--	-----

### Aromatase inhibitors

23	In women with endometriosis-associated pain refractory to other medical or surgical treatment, it is recommended to prescribe aromatase inhibitors, as they reduce endometriosis-associated pain. Aromatase inhibitors may be prescribed in combination with oral contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists.	⊕⊕○○	Strong recommendation
----	--	------	-----------------------

## Surgical treatment

24	It is recommended to offer surgery as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
25	When surgery is performed, clinicians may consider excision instead of ablation of endometriosis to reduce endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Weak recommendation
	It can be concluded that LUNA is not beneficial as an additional procedure to conventional laparoscopic surgery for endometriosis, as it offers no additional benefit over surgery alone. PSN is beneficial for treatment of endometriosis-associated midline pain as an adjunct to conventional laparoscopic surgery, but it should be stressed that PSN requires a high degree of skill and is associated with an increased risk of adverse effects such as intraoperative bleeding, and postoperative constipation, urinary urgency and painless first stage of labour.		GDG STATEMENT
26	When performing surgery in women with ovarian endometrioma, clinicians should perform cystectomy instead of drainage and coagulation, as cystectomy reduces recurrence of endometrioma and endometriosis-associated pain.	⊕⊕○○	Strong recommendation
27	When performing surgery in women with ovarian endometrioma, clinicians can consider both cystectomy and CO <sub>2</sub> laser vaporisation, as both techniques appear to have similar recurrence rates beyond the first year after surgery. Early post-surgical recurrence rates may be lower after cystectomy.	⊕○○○	Weak recommendation
28	When performing surgery for ovarian endometrioma, specific caution should be used to minimise ovarian damage.	⊕○○○	Strong recommendation
29	Clinicians can consider performing surgical removal of deep endometriosis, as it may reduce endometriosis-associated pain and improves quality of life.	⊕⊕○○	Weak recommendation
30	The GDG recommends that women with deep endometriosis are referred to a centre of expertise.		GPP
31	The GDG recommends that patients undergoing surgery particularly for deep endometriosis are informed on potential risks, benefits, and long-term effect on quality of life.		GPP
	Due to the heterogeneity of patient populations, surgical approaches, preferences, and techniques, the GDG decided not to make any conclusions or recommendations on the techniques to be applied for treatment of pain associated with deep endometriosis.		GDG STATEMENT
32	Clinicians can consider hysterectomy (with or without removal of the ovaries) with removal all visible endometriosis lesions, in those women who no longer wish to conceive and failed to respond to more conservative treatments. Women should be informed that hysterectomy will not necessarily cure the symptoms or the disease.	⊕⊕○○	Weak recommendation
33	When a decision is made whether to remove the ovaries, the long-term consequences of early menopause and possible need for hormone replacement therapy should be considered.		GPP
34	The GDG recommends that when hysterectomy is performed, a total hysterectomy is preferred.		GPP
	There are currently no prognostic markers that can be used to select patients that would benefit from surgery. Such markers would need to be assessed prior to surgery and predict a clinically meaningful improvement of pain symptoms.		GDG STATEMENT
<b>Medical therapies as an adjunct to surgery</b>			
35	It is not recommended to prescribe preoperative hormone treatment to improve the immediate outcome of surgery for pain in women with endometriosis.	⊕⊕○○	Strong recommendation
36	Women may be offered postoperative hormone treatment to improve the immediate outcome of surgery for pain in women with endometriosis if not desiring immediate pregnancy.	⊕⊕○○	Weak recommendation



---

### Medical versus surgical treatment for endometriosis

---

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| 37 | The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing between hormone treatments and surgical treatments for endometriosis-associated pain. | GPP |
|----|--|-----|

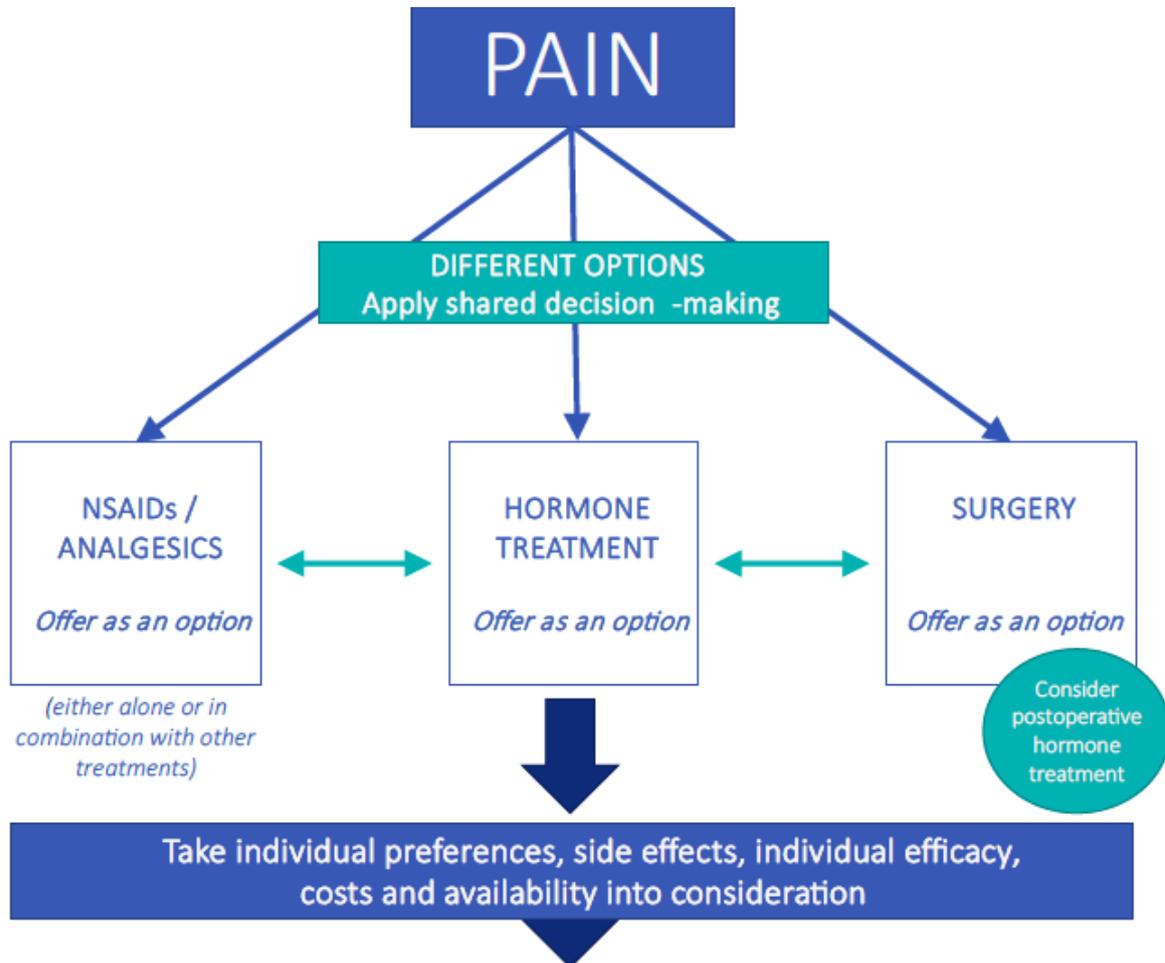
---

### Non-medical management strategies

---

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| 38 | The GDG recommends that clinicians discuss non-medical strategies to address quality of life and psychological well-being in women managing symptoms of endometriosis. However, no recommendations can be made for any specific non-medical intervention (Chinese medicine, nutrition, electrotherapy, acupuncture, physiotherapy, exercise, and psychological interventions) to reduce pain or improve quality of life measures in women with endometriosis, as the potential benefits and harms are unclear. | GPP |
|----|--|-----|
-

## TREATMENTS FOR ENDOMETRIOSIS



Options hormone treatme	Considerations
Combined hormonal contracept	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral, vaginal ring, or transdermal</li> <li>• Continuous use can be considered</li> </ul>
Progestogens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral medication (e.g., progesterone-only pill), levonorgestrel-releasing intrauterine system or etonogestrel-releasing subdermal implant</li> <li>• Side effect profiles need to be considered</li> </ul>
GnRH agonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As second-line treatment, based on sideeffect profile</li> <li>• Consider combined hormone addback therapy to prevent bone loss and hypoestrogenic symptoms</li> </ul>
GnRH antagonists	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As second-line treatment</li> <li>• Evidence is limited regarding dosage or duration of treatment, and the need for add-back therapy</li> <li>• Considerable side effects, including potential impact on bone density</li> </ul>
Aromatase inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As second/third line treatment</li> <li>• For pain, refractory to other medical or surgical treatment</li> <li>• Must be combined with any of the above in reproductiveage women</li> </ul>



### NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR PAIN?

*Discuss non -medical strategies to address quality of life and well -being.*

*No recommendation can be made for a specific intervention*

## Hintergrund

### II.1. Analgesics

Most women with suspected or known endometriosis who would like pharmacological analgesia will buy over-the-counter medications or be prescribed simple analgesics, such as paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, the available evidence to support their use is of very low quality and based on one study (Brown, et al., 2017, Kauppila and Ronnberg, 1985). There is also some limited evidence that NSAIDs might inhibit ovulation if taken continuously during the cycle (making conception less likely) (Norman, 2001).

### II.2.a. Combined hormonal contraceptives.

The data on the efficacy of the combined oral contraceptive pill (OCP) on endometriosis-related pain have recently been summarised in three systematic reviews.

The review of Grandi et al, summarizing data on several OCPs but also other agents such as progestin only contraceptives, concluded that OCPs result in a statistically significant reduction in endometriosis-related pain, resulting in improvement in quality of life (QoL) (Grandi, et al., 2019).

The review of Jensen et al. included RCTs and other studies and concluded that OCP treatment results in clinically important and statistically significant reductions in endometriosis-related pain. They reported clinically significant reductions in dysmenorrhea according to 100-mm VAS scores in all the reviewed studies using this scale. With regards to noncyclic pelvic pain and dyspareunia, the reviewers also reported clinically significant reductions. OCP treatment further resulted in improvements in QoL in most studies that measured this outcome (Jensen, et al., 2018)

A Cochrane review by Brown et al, based on 5 RCTs comparing combined OCP with placebo (2 RCTs) and other medical treatments (3 RCTs) (Brown, et al., 2018). From the trials comparing OCP with placebo, the review concluded that OCP was associated with improvements in self-reported pain (dysmenorrhea), cyclical non-menstrual pain, dyspareunia and dyschezia. From the trials comparing OCP with another medical treatment, data suitable for meta-analysis were only available from one trial that compared the OCP with **goserelin** (Vercellini, et al., 1993). There was no clear evidence of a difference between groups for dysmenorrhea pain reduction or non-menstrual pain reduction.

### II.2.b. Progestogens (including progestogen-only contraceptives) and anti-progestogens.

The Cochrane review of Brown et al. is the most recent Cochrane review reporting on the effectiveness of progestogens (including progestogen-only contraceptives) and anti-progestogens in the treatment of endometriosis-associated pain (Brown, et al., 2012). Interventions included in the review are depot medroxyprogesterone acetate, cytoproterone acetate, medroxyprogesterone acetate, norethindrone/norethisterone acetate, desogestrel (both commonly also prescribed as progestogen-only contraceptives) and dienogest. Gestrinone was the only anti-progestogen (i.e., a substance that prevents cells from making or using progesterone) included. The conclusion from this literature review is that both continuous progestogens and continuous gestrinone are effective therapies for the treatment of painful symptoms associated with endometriosis. There was no overall evidence of a benefit of one oral progestogen over another. However, this conclusion must be treated with caution due to the paucity of data and lack of placebo-controlled studies.

Only 1 more recent review was found evaluating the efficacy of progestogens (**dienogest**) (Andres Mde, et al., 2015). For the efficacy, it referred to the same studies already included in the Cochrane review (Brown, et al., 2012). The majority of the other 'progestogen' studies published over the last few years have focused mainly on dienogest but are limited to small retrospective and prospective studies.

In the review by Andres 2015, two studies were included reporting on the longer-term use of dienogest. In an extension study, following up on the study of Strowitzki et al, patients were assigned to treatment with dienogest 2mg/day for 36 weeks (n=17) or 52 weeks (n=135) (Petraglia, et al., 2012, Strowitzki, et al., 2010). The study reported an improvement in pain for both the group previously treated with dienogest and for the group previously treated with placebo (from 40.73 ± 21.14 to 13.49 ± 14.14mm versus 27.89 ± 20.24 to 9.72 ± 7.44mm, respectively). Adverse effects were reported in 27 of 168 women, including breast discomfort (n=7; 4.2%), nausea (n=5; 3.0%) and irritability (n=4; 2.4%).

In another longer-term study, the use of 52 weeks of dienogest (2mg/day) was evaluated (Momoeda, et al., 2009). A reduction in VAS score for pelvic pain was noted after 24 and 52 weeks of treatment (-22.5 ± 32.1 and -28.4 ± 29.9mm, respectively). All patients experienced some side effects, such as vaginal bleeding (71.9%), headache (18.5 %), constipation (10.4%), nausea (9.6%) and hot flushes (8.9%). The percentage of patients with amenorrhea was 7.4% within 5–8 weeks and 40.5% at 49–52 weeks of treatment.

### II.2.c. GnRH agonists

A Cochrane review published in 2010 compared GnRH agonist at different doses, regimens, and routes of administration, with danazol, with intrauterine progestogens, and with placebo/no treatment for relieving endometriosis-associated pain symptoms (Brown, et al., 2010). The results suggest that a GnRH agonist is more effective than placebo but inferior to the levonorgestrel-releasing intrauterine system or oral danazol. No difference in effectiveness exists whether GnRH agonists are administered intramuscularly, subcutaneously or intranasally.

A RCT by Tang and colleagues randomised 50 women with stage III-IV endometriosis to either 3.75mg (full dose) or 1.88mg (half dose) of GnRH agonist (**Leuprorelin**) (Tang, et al., 2017). Surgery combined with the 3.75-mg GnRH agonist or with the 1.88-mg GnRH agonist relieved the degree of dysmenorrhea, although one case of light dysmenorrhea occurred in each group. There was no significant difference between treatments after resumption of menstruation.

The review by Brown et al. found a poor side effect profile for GnRH agonists in all studies (Brown, et al., 2010). Five of the most reported side effects were vaginal dryness, hot flushes, headaches, weight gain and acne. In studies comparing different routes of administration, hot flushes, vaginal dryness, headaches, and decreased libido were reported, but there was no difference between intramuscular, subcutaneous, or intranasal administration.

In the RCT by Tang and colleagues, the bone mineral density (BMD) was decreased in both groups (3.75 mg and 1.88 mg leuprorelin) at 20 weeks after treatment, but the degree of loss of BMD was significantly higher in the full dose group (5.6% vs 1.2%) (Tang, et al., 2017).

### II.3.a. Surgery versus diagnostic laparoscopy/medical treatment

The efficacy of laparoscopic treatment of endometriosis has been compared against diagnostic laparoscopy or medical treatment. A recent Cochrane review analysed only 2 of the published RCTs (Abbott, et al., 2004, Jarrell, et al., 2005) that compared surgical treatment of endometriosis with diagnostic laparoscopy only (Bafort, et al., 2020a). The reviewers concluded that they were uncertain of the effect of laparoscopic surgery on overall pain score and quality of life due to low or very low quality of these studies. In the included trials the method of treatment was either excision, coagulation, or CO2 laser vaporisation of endometriotic lesions. Another study included and analysed in the previous version of the Cochrane review by Sutton et al. (n=63), included laparoscopic uterosacral nerve ablation (LUNA) in addition to CO2 laser vaporisation of endometriotic lesions and adhesiolysis in the treatment arm (Sutton, et al., 1994). They found that laparoscopic surgery was better than diagnostic laparoscopy in reducing overall pain at 6 months. Abbott et al. randomised 39 women with endometriosis to immediate excision or diagnostic laparoscopy (or delayed excision) groups and found that a significantly greater number of women in the immediate excision reported overall pain improvement at 6 months (Abbott, et al., 2004). Jarrell et al. (n=16, excision vs diagnostic laparoscopy) showed again that surgery was more effective than diagnostic laparoscopy in reducing overall pain at 6 months (mean difference [MD] 0.90; 95%CI 0.31 to 1.49) and 12 months (MD 1.65; 95%CI 1.11 to 2.19) (Jarrell, et al., 2005). It is worth noting that there were relatively few patients with stage III/IV endometriosis in these trials. The studies included in this review reported no major complications. When different types of pain were considered, including pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and dyschezia, there was insufficient evidence to determine which pain type responded best to laparoscopic surgery (Bafort, et al., 2020a).

### II.3.b. Ablation versus excision of endometriosis

A systematic review and meta-analysis (Pundir, et al., 2017) identified three RCTs (Barton-Smith, 2010, Healey, et al., 2010, Wright, et al., 2005) comparing excision with **ablation** of endometriosis. The study by Wright et al. was not included in the meta-analysis because of incomplete data but showed that excision and ablation equally improved pelvic pain associated with mild endometriosis (Wright, et al., 2005). Meta-analysis of the other two RCTs showed that laparoscopic excision was significantly superior to ablation in reducing symptoms of EHP-30 core pain score, dyschezia, and chronic pelvic pain (Pundir, et al., 2017). There was also a trend in reduction of dysmenorrhea and dyspareunia scores after excision compared to ablation, but this did not reach statistical significance. One of these three RCTs later published their 5 year follow up data and it showed that excision was better than ablation in treating deep dyspareunia (Healey, et al., 2014).

Another systematic review and meta-analysis was published recently, aiming to update the literature on the surgical management of minimal to mild endometriosis (Burks, et al., 2021). The study identified four RCTs (Healey, et al., 2010, Radosa, et al., 2010, Riley, et al., 2019, Wright, et al., 2005), out of which three were compared and analysed for meta-analysis (Healey, et al., 2010, Riley, et al., 2019, Wright, et al., 2005). The review examined mean reduction of visual analogue scale (VAS) score from baseline to 12 months postoperative, or mean VAS score at 12 months postoperative for dysmenorrhea, dyschezia, dyspareunia and concluded that there are no significant differences between excision and ablation groups with regards to improving pain measured with the above parameters.

### II.3.h. Hysterectomy for endometriosis-associated pain

There are no RCTs on **hysterectomy** (with or without oophorectomy) for the treatment of endometriosis-associated pain; most published articles are retrospective case series, and there are only a few prospective studies. A non-systematic review by Martin concluded that hysterectomy for chronic non-specified pelvic pain associated with endometriosis was a successful approach in many women (Martin, 2006). It also stated that some women did not obtain any relief of pain after hysterectomy and suggested focused prospective research to determine specific response patterns. This article listed several difficulties in evaluating hysterectomy for endometriosis-associated pain, including lack of differentiation between cyclical and non-cyclical pain, difficulty in establishing whether endometriosis is the cause of pain or a co-incidental finding in a woman with chronic pelvic pain, and high variability in the rates of success among the studies.

The conclusions of this review were supported by two further publications. Shakiba et al. found that women who underwent hysterectomy with or without removal of the ovaries were significantly less likely to require further surgery, compared to those who underwent conservative surgery (Shakiba, et al., 2008). A population-based study from Sweden also showed that hysterectomy with preservation or removal of ovaries resulted in a significant and long-lasting reduction in the pain symptoms (Sandström, et al., 2020).

Other important aspects to consider are effective removal of endometriotic lesions and removal of ovaries. Many clinicians believe that surgical castration would lead to regression of remaining endometriotic lesions. Furthermore, hysterectomy with ovarian conservation was reported to have a 6-fold risk for development of recurrent pain and an 8.1-times greater risk of reoperation (Martin, 2006, Namnoum, et al., 1995). This would need to be weighed against the need for hormone replacement and potential long-term impact of oophorectomy.

### II.5. Medical versus surgical treatment for endometriosis

The question on whether surgical therapies are more effective than medical therapies for endometriosis-associated pain is an important clinical question. However, it has not been fully addressed in research.

Our literature search retrieved two cohort study from the same research team. In the first parallel cohort study, 154 patients were followed up for 12 months after choosing hormone treatment (progestin) or surgery for deep dyspareunia and rectovaginal endometriotic lesions. The study showed that both treatment options were effective (Vercellini, et al., 2012). The cohort study included 87 women with a diagnosis of DE and indication for surgical excision of intestinal endometriosis. Of the women, 50 opted for medical treatment (OCP [n=12] or progestin [n=38]) while 37 had surgery. Six women in the medical therapy group requested surgery because of drug inefficacy (n=3) or intolerance (n=3). Seven major complications were observed in the surgery group (19%). At 12-month follow-up, 39 (78%) women in the medical therapy group were satisfied with their treatment, compared with 28 (76%) in the surgery group (adjusted OR 1.37; 95%CI 0.45 to 4.15; intention-to-treat analysis). Corresponding figures at final follow-up assessment were 72% in the former group and 65% in the latter one (adjusted OR 1.74; 95%CI 0.62 to 4.85) (Vercellini, et al., 2018). Based on the high satisfaction in both groups, the authors advocated for a shared-decision approach.

For endometrioma, there are no randomised studies that compare surgery to treatment with medication, but a protocol for an RCT to answer this question was recently published. The results of the trial will provide evidence for future recommendations on whether surgical or medical therapies are more effective for endometrioma-associated pain (van Barneveld, et al., 2020).

#### Referenzen aus Leitlinien

1. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82: 878-884.
2. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292: 523-529.
3. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020a.
4. Barton-Smith P. An investigation of the surgical treatment of endometriosis [doctoral thesis] Guildford, UK: University of Surrey; 2010; Available at: <http://ethos.bl.uk>. Accessed May 8, 2017.
5. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: Cd008475.
6. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
7. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1: Cd004753.
8. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: Cd001019.

9. Burks C, Lee M, DeSarno M, Findley J, Flyckt R. Excision versus Ablation for Management of Minimal to Mild Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2021;28: 587-597.
10. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24: 61-70.
11. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94: 2536-2540.
12. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21: 999-1004.
13. Jarrell J, Mohindra R, Ross S, Taenzer P, Brant R. Laparoscopy and reported pain among patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27: 477-485.
14. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2018;110: 137-152.e131.
15. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65: 379-383.
16. Martin DC. Hysterectomy for treatment of pain associated with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13: 566-572.
17. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35: 1069-1076.
18. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64: 898-902.
19. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001;358: 1287-1288.
20. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285: 167-173.
21. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24: 747-756.
22. Radosa MP, Bernardi TS, Georgiev I, Diebolder H, Camara O, Runnebaum IB. Coagulation versus excision of primary superficial endometriosis: a 2-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150: 195-198.
23. Riley KA, Benton AS, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26: 71-77.
24. Sandström A, Bixo M, Johansson M, Bäckström T, Turkmen S. Effect of hysterectomy on pain in women with endometriosis: a population-based registry study. *Bjog* 2020;127: 1628-1635.
25. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008;111: 1285-1292.
26. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151: 193-198.
27. Tang H, Wu R, Li X, Zhou Y, Liu Z, Wang C, Chen Y, Zhang F. Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III-IV endometriosis: Randomized controlled study. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43: 1550-1554.
28. van Barneveld E, Veth VB, Sampat JM, Schreurs AMF, van Wely M, Bosmans JE, de Bie B, Jansen FW, Klinkert ER, Nap AW et al. SOMA-trial: surgery or medication for women with an endometrioma? Study protocol for a randomised controlled trial and cohort study. *Hum Reprod Open* 2020;2020: hoz046.
29. Vercellini P, Trespido 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: 75-79.
30. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27: 3450-3459.
31. Vercellini P, Frattaruolo MP, Rosati R, Dridi D, Roberto A, Mosconi P, De Giorgi O, Cribiu FM, Somigliana E. Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Results of a shared decision-making approach. *Hum Reprod* 2018;33: 202-211.

32. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83: 1830-1836.

---

## **Deutsche Schmerzgesellschaft, 2020 [1,2].**

Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen; S3-Leitlinie (LONTS), Langfassung, 2. Aktualisierung

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die Leitlinie nimmt zu Indikationen und Kontraindikationen sowie zur Durchführung einer  $\geq 4$ -wöchigen Therapie mit opioidhaltigen Analgetika Stellung. Bezüglich des Stellenwertes von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu anderen medikamentösen sowie nicht - medikamentösen Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen verweist die Leitlinie auf deutsche S3 - Leitlinien zu den jeweiligen Krankheitsbildern und - falls solche nicht vorliegen - auf internationale Leitlinien, welche dem deutschen S3-Niveau entsprechen.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

Update: planmäßige Aktualisierung der Leitlinie; 2. Aktualisierung

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu. (LL ist bis zur nächsten Überarbeitung, spätestens bis April 2025 gültig)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Suche nach LL in PubMed am 04.01.2019
- Literatursuche nach neuen RCTs in CENTRAL, PubMed und PsycINFO von Oktober 2013 bis Juni 2019

#### LoE

- Oxford 2009 Klassifikation

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	Systematische Übersicht (SR) von randomisierten klinischen Studien (RCTs)	SR von diagnostischen Klasse 1-Studien; Clinical Decision Rule (CDR) <sup>#</sup> von Klasse 1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR von Inzeptionskohortenstudien; CDR <sup>#</sup> , validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit guten <sup>*</sup> Referenzstandards; oder CDR <sup>#</sup> getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit > 80% Follow-up; CDR <sup>#</sup> validiert in einer Population
1c	Alles-oder-Nichts <sup>*</sup>	Absolute SpPins und SnNouts <sup>*</sup>	Alles-oder-nichts Fallserien
2a	SR von Kohortenstudien	SR von diagnostischen Klasse 2- Studien	SR von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCT mäßiger Qualität	explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards; CDR <sup>#</sup> nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen <sup>*</sup> oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebogruppe in einem RCT; CDR <sup>#</sup> nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen <sup>*</sup>
2c	„Outcomes“-Research-Studien, Ökologische Studien		„Outcomes“-Research-Studien

3a	SR <sup>*</sup> von Fall-Kontrollstudien	SR <sup>*</sup> von Klasse 3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht-konsequente Studie; oder ohne konsistent angewandte Referenzstandards	
4	Fallserien (oder Kohorten-/Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität <sup>*</sup> )	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität <sup>*</sup>
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

*An die Evidenzklasse kann ein Minuszeichen (-) angehängt werden, um zu zeigen, dass keine schlüssige Antwort gegeben werden kann wegen: entweder einer einzelnen Arbeit mit weitem Konfidenzintervall oder eines SR mit beunruhigender Heterogenität. Derartige Evidenz ist als „unschlüssig“ zu werten und kann somit nur zu einem Evidenzgrad D führen.*

## GOR

- Cochrane Risk of Bias Table und nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Syntax	Bedeutung	Symbol
A	Starke positive Empfehlung	„Soll“	Nach Ansicht * der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung nicht zu empfehlen.	↑↑
B	Positive Empfehlung	„Sollte“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten nicht zu empfehlen.	↑

0	Offen	„Kann erwogen werden „	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme bei einigen Patienten zu empfehlen (empfehlenswert).	↔
B	Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme der Mehrheit der Patienten nicht zu empfehlen und einer Minderheit (einigen) Patienten zu empfehlen.	↓
A	Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist diese Maßnahme sehr vielen Patienten nicht zu empfehlen und wenigen Patienten mit Begründung zu empfehlen.**	↓↓

## Mögliche Indikationen und Kontraindikationen einer Behandlung mit opioidhaltigen Analgetika

[...]

Konsensbasierte Empfehlung: Bei allen anderen nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen (siehe unten) kann eine Therapie mit opioidhaltigen Analgetika auf Grund unzureichender Datenlage nur als individueller Therapieversuch erwogen werden. Offene Empfehlung

Mögliche Indikationen für eine kurz-, mittel-, und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika sind:

[...]

23. Chronischer Unterbauchschmerz der Frau bei ausgeprägten Verwachsungen (ICD 10 N73.6) und / oder multilokulärer Endometriose (ICD-10 N80.x) Neu 2019: Konsens (79%; 76%)

Kommentar: Die oben genannten Indikationen sind weder durch kontrollierte Studien belegt noch gibt es eindeutige Hinweise für einen Schaden oder negative Effekte, bzw. negative Aussagen aus anderen Leitlinien. Für einen individuellen Therapieversuch gelten die in Abschnitt III geschilderten Aussagen zur Praxis der Opioidtherapie in besonderer Weise.

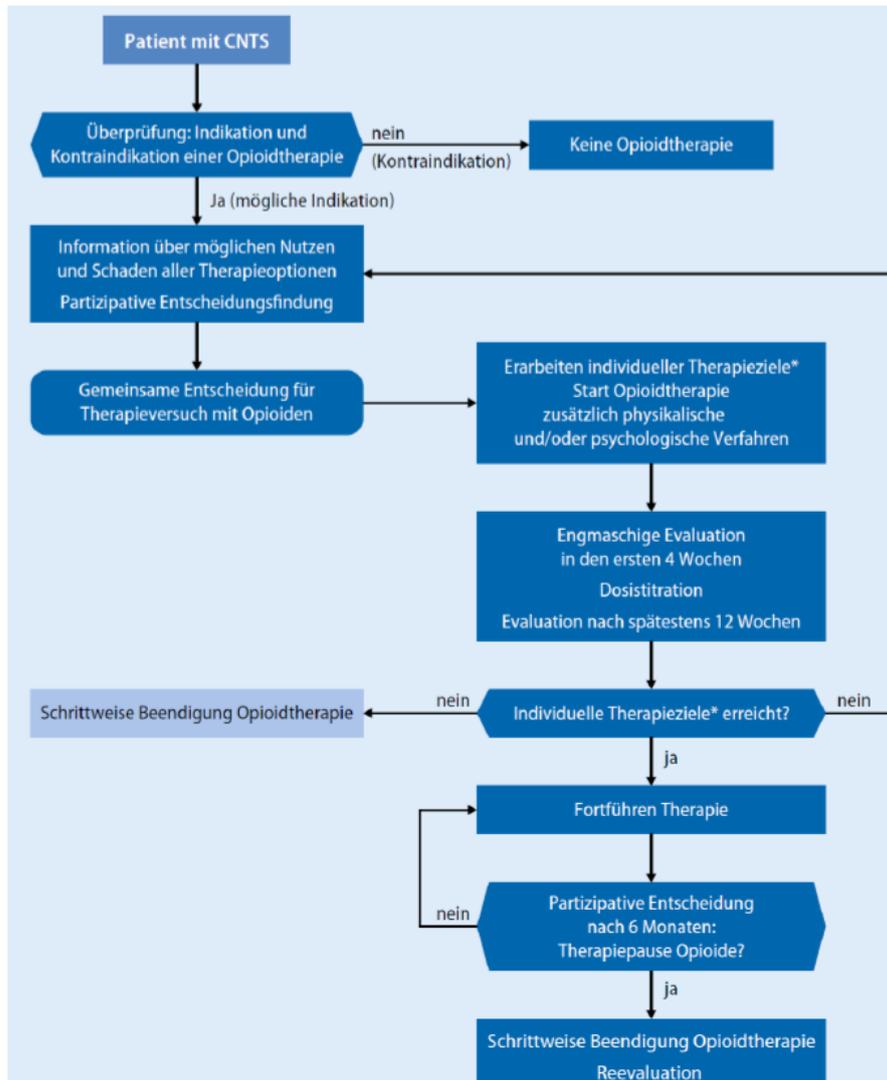
### **Maßnahmen vor Einleitung einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika**

1. Neu 2019: Stellenwert von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen  
Konsensbasierte Empfehlung:

Vor Einleitung einer Therapie mit Opioiden sollen die nicht-medikamentösen Therapieoptionen optimiert und medikamentöse Alternativen erwogen werden. Starke Empfehlung. (100%; 100%).

Kommentar: In keiner deutschen Leitlinie zu einzelnen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen sind Opioide die Therapie der 1. Wahl.

Abbildung 1: Algorithmus der Therapie mit opioidhaltigen Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (CNTS)



\* z. B. 30% Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag bei von Patient und Arzt tolerablen Nebenwirkungen; eine weitere mögliche Indikation für eine Beendigung einer Opioidtherapie ist eine missbräuchliche Verwendung der rezeptierten Opiode

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 24.07.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees
2	(endometriosis* OR endometrioma*):ti,ab,kw
3	MeSH descriptor: [Adenomyosis] explode all trees
4	(adenomyos*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	endometriosis[mh]
2	endometriosis*[tiab] OR endometrioma*[tiab]
3	adenomyosis[mh]
4	adenomyos*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchfrage
	ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	endometriosis[mh]
2	endometriosis*[tiab] OR endometrioma*[tiab]
3	adenomyosis[mh]
4	adenomyosis*[tiab]
5	pelvic pain[mh]
6	pelvic pain[tiab] OR dysmenorrhea*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed/EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS); S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernr. 145-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003l\\_S3\\_LONTS\\_2020-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003l_S3_LONTS_2020-10.pdf).
2. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS); S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernr. 145-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003m\\_S3\\_LONTS\\_2020-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003m_S3_LONTS_2020-10.pdf).
3. **European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).** Endometriosis guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology [online]. Strombeek-Bever (BEL): ESHRE; 2022. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: [https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022\\_1.pdf](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022_1.pdf)

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>



## Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-183

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Endometriose (AGEM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH) Deutsche Schmerzgesellschaft
Datum der Erstellung	11. September 2024

Indikation
zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die Behandlung von symptomatischer Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter variiert je nach Ausmaß der Erkrankung, Symptomen, individuellem Wunsch nach Kinderwunsch und vorausgegangenen medikamentösen oder operativen Maßnahmen. Der Behandlungsstandard basiert auf aktuellen Leitlinien, insbesondere der <b>Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [1]</b> , die aktuell in Überarbeitung ist. Diese Empfehlungen beziehen sich sowohl auf medikamentöse als auch auf operative Maßnahmen und berücksichtigen aktuelle Forschungsergebnisse und evidenzbasierte Medizin.  Behandlungsstandard der symptomatischen Endometriose nach vorausgegangener medikamentöser oder operativer Behandlung der Endometriose sind:  1. <b>Hormonelle Therapie:</b> Endometriose hormonabhängig ist, kommen verschiedene hormonelle Behandlungen infrage, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen und Symptome zu lindern: <ul style="list-style-type: none"><li>○ In der <b>Erstlinientherapie</b> werden ein geeignetes Gestagen (wie Dienogest) eingesetzt [2], besonders bei Frauen ohne akuten Kinderwunsch oder ein GnRH-Antagonist mit oraler Bioverfügbarkeit ggf. mit Add-Back (z. B. Relugolix+NETA+EE), wenn eine Operation mit Diagnose einer Endometriose vorausgegangen ist [3]. Die Gestagenmonotherapie kann primär, auch ohne vorherige Operation, indiziert werden.</li><li>○ In der <b>Zweitlinientherapie</b> können bei Frauen ohne akuten Kinderwunsch<ol style="list-style-type: none"><li>1. ein GnRH-Antagonist mit oraler Bioverfügbarkeit ggf. mit Add-Back [3],</li><li>2. kombinierte orale Kontrazeptiva [4],</li></ol></li></ul>

3. andere Gestagene inklusiver lokaler Anwendung, zum Beispiel Hormonspiralen im Off-Label Use [5], und

4. GnRH-Agonisten ggf. mit Add-back: Sie induzieren eine vorübergehende künstliche Menopause [6], eingesetzt werden.

## 2. Schmerztherapie:

- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):** Zur Schmerzlinderung werden NSAR, wie Ibuprofen oder Naproxen, als erste Maßnahme eingesetzt [7].
- Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen sollte eine **symptomorientierte Schmerztherapie** bei anhaltender, schmerzbedingter Beeinträchtigung unter hormoneller und/ oder operativer Therapie, Unverträglichkeit und/ oder Kontraindikation einer Hormontherapie und bei Kontraindikation für eine Operation angeboten werden.
- Liegt bei einer Patientin mit Endometriose eine chronische Schmerzstörung vor, sollte die Schmerzbehandlung im Rahmen **interdisziplinär multimodaler Schmerztherapie** angeboten werden [8].

## 3. Operative Therapie:

**Minimal-invasive Operation:** Eine der Hauptsäulen der operativen Behandlung. Ziel ist die Entfernung endometrialer Herde, Zysten (Endometriome) und Verwachsungen. Dies wird insbesondere dann empfohlen, wenn medikamentöse Therapien nicht wirksam sind oder ein akuter Kinderwunsch besteht.

In Fällen mit funktionellen Einschränkungen (z. B. Harnstau oder Stuhlgangsproblematiken), insbesondere bei tief infiltrierender Endometriose, kann eine radikalere Entfernung der Endometriose an Organen erforderlich sein. Dies betrifft oft die Ovarien, den Darm oder die Blase.

## 4. Psychosomatische Therapie:

Endometriose kann mit psychischen Störungen wie z.B. Angst- und depressiven Störungen assoziiert sein. Die primäre Untersuchung auf Angst und Depression sollte bei Patientinnen mit Endometriose im Rahmen der gynäkologischen psychosomatischen Grundversorgung durchgeführt werden.

## 5. Komplementäre Therapien

Die komplementären Therapieverfahren bei Endometriose können unterstützend wirken. Dies können Ernährungstherapie, Akupunktur, Phytotherapie, Yoga und Meditation, Physiotherapie und Wärmetherapie sein.

Die wissenschaftliche Datenlage ist jedoch oft schwach, und viele der Alternativtherapien basieren auf kleinen Studien oder anekdotischen Berichten. Während einige Ansätze, wie Physiotherapie und bestimmte Ernährungsumstellungen, vielversprechende Ergebnisse zeigen, sind weitere groß angelegte und qualitativ hochwertige Studien notwendig, um deren Wirksamkeit und Sicherheit eindeutig zu belegen.

## Evidenzbasierte Behandlungsansätze

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass:

- eine **medikamentöse Therapie**, insbesondere Gestagene wie Dienogest, die Schmerzen lindert und das Fortschreiten der Endometriose verlangsamt [9,10]. Eine Schmerzreduktion wurde auch unter der Therapie mit Relugolix-CT beobachtet [3].

- eine **operative Therapie** erfolgreich Schmerzen lindert und die Lebensqualität verbessert, allerdings oft nicht dauerhaft. Viele Patientinnen benötigen in den Jahren nach der Operation erneut eine Behandlung [11].

### Versorgungspraxis in Deutschland

Die Versorgung von Endometriosepatientinnen in Deutschland ist relativ gut strukturiert, besonders durch **zertifizierte Einrichtungen**, die nach der aktuellen S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose arbeiten. In Deutschland gibt es jeweils mehr als 50 zertifizierte Endometriosezentren und Endometrioseeinheiten und über 20 zertifizierte Endometriosesprechstunden (-praxen), die multidisziplinäre Behandlungsansätze bieten und Patientinnen eine umfassende Versorgung ermöglichen. Die Therapie erfolgt häufig in Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Schmerztherapeuten und Fertilitätszentren.

Dennoch gibt es auch in Deutschland einige Herausforderungen in der Versorgung:

- Ein großer Anteil der Patientinnen wird in **nicht zertifizierten Strukturen** behandelt [12].
- Die **Diagnosezeit** ist lang. Viele Frauen erhalten erst Jahre nach Auftreten der ersten Symptome eine Diagnose [13].
- Ein Teil der Patientinnen berichtet von **unzureichender Schmerztherapie** oder unzureichenden Informationen über die Krankheit und Behandlungsoptionen [14].
- **Langzeittherapie**: Trotz umfangreicher Forschung fehlt es noch an optimalen Lösungen für Frauen, bei denen nach mehreren Behandlungsansätzen die Symptome weiterhin bestehen [15].

### Fazit

Die Behandlung der symptomatischen Endometriose in Deutschland richtet sich nach evidenzbasierten Leitlinien, die eine medikamentöse (hormonelle Therapie und Schmerztherapie) empfehlen und in bestimmten Indikationen (z. B. funktionelle Einschränkungen oder Kinderwunsch) eine operative Therapie.

Die Versorgungslandschaft mit spezialisierten Zentren ist gut, doch gibt es weiterhin Verbesserungspotenzial in der Diagnosestellung und Langzeitversorgung.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Bei der Behandlung von symptomatischer Endometriose bei Frauen im gebärfähigen Alter gibt es klare Kriterien, die regelhaft bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Diese Kriterien orientieren sich an den individuellen Umständen der Patientin und beeinflussen die Wahl zwischen medikamentösen, operativen oder kombinierten Behandlungsansätzen. Die Leitlinien der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)** und der **Europäischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ESHRE)** bieten hierbei Orientierung.

Wichtige Kriterien für die Behandlungsentscheidung:

- **Alter der Patientin und Kinderwunsch:**

**Frauen mit bestehendem Kinderwunsch:** Hier wird primär eine fertilitätserhaltende Therapie angestrebt, um die Chancen auf eine natürliche Empfängnis zu maximieren. Eine operative Behandlung, insbesondere eine laparoskopische Entfernung von Endometrioseherden, ist häufig die bevorzugte Methode, da sie nachweislich die Fruchtbarkeit verbessern kann. Hormonsuppressive

Behandlungen, die die Ovulation unterdrücken, werden bei bestehendem Kinderwunsch eher vermieden. Beim Ausbleiben einer spontanen Schwangerschaft ist die Anwendung von Reproduktionsmedizinischen Maßnahmen möglich.

**Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch:** Bei Frauen, die momentan keinen Kinderwunsch haben, werden häufiger medikamentöse Therapien wie hormonelle Kontrazeptiva, Gestagene oder GnRH-Analoga eingesetzt. Diese Behandlungen zielen darauf ab, die Symptome zu kontrollieren und das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Das Ziel einer hormonellen Therapie ist ein Ausbleiben der Menstruationsblutung.

- **Schweregrad und Ausdehnung der Endometriose:**

**Milde bis moderate Endometriose:** In diesen Fällen wird häufig eine medikamentöse Therapie bevorzugt, insbesondere bei Frauen ohne akuten Kinderwunsch. Dies umfasst Gestagene (z.B. Dienogest) oder GnRH-Analoga, wie GnRH-Antagonisten und GnRH-Agonisten. Bei Frauen mit starken Schmerzen kann eine laparoskopische Entfernung der Endometrioseherde bei fehlender Besserung unter medikamentöser Therapie in Betracht gezogen werden.

**Tief infiltrierende Endometriose:** Bei tief infiltrierenden Formen (z.B. Endometriose des Darms, der Blase oder tiefes Becken) kann eine operative Behandlung indiziert sein, insbesondere wenn funktionelle Probleme und Organdestruktionen (z. B. Harnstau oder Stuhlgangsanomalien) auftreten. Bei tief infiltrierender Endometriose kann eine interdisziplinäre operative Intervention erforderlich sein, die auch andere Fachdisziplinen wie Urologie oder Chirurgie einbezieht. Bei der symptomatischen Patientin mit tief infiltrierender Endometriose sollte eine komplette Resektion angestrebt werden, wenn die erwarteten Vorteile der Schmerzreduktion und/oder der Beseitigung von Organdestruktionen die Nachteile einer möglichen operationsbedingten Organbeeinträchtigung (z.B. Sexualität, Blasen-, Darmfunktion, Sensibilitäts- und Motorikstörungen) überwiegen.

- **Symptomatik und Lebensqualität:**

**Schmerzsymptomatik:** Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen sollte eine symptomorientierte Schmerztherapie in Kombination mit einer hormonellen Langzeittherapie, wie einer Gestagenmonotherapie, GnRH-Analoga und kombinierte orale Kontrazeptiva erfolgen. Das Ziel der hormonellen Therapie ist das Ausbleiben einer vaginalen Blutung. Hier sind bei Bedarf Kombinationen der Hormontherapie im Off-Label Use notwendig. Liegt bei einer Patientin mit Endometriose eine chronische Schmerzstörung vor, sollte die Schmerzbehandlung im Rahmen interdisziplinär multimodaler Schmerztherapie angeboten werden.

**Beeinträchtigung der Lebensqualität:** Bei einer stark beeinträchtigten Lebensqualität durch Schmerzen oder andere Symptome ist diese im Rahmen einer interdisziplinären und multimodalen Therapie unter Einbeziehung anderer Berufsgruppen und Strukturen (z.B. Psychosomatik, Schmerztherapie, Sozialdienst, Rehabilitative Maßnahmen) zu verbessern [8].

- **Vorangegangene Behandlungen:**

**Erfolgreiche medikamentöse Vorbehandlung:** Wenn eine vorherige medikamentöse Therapie (z.B. Gestagene) erfolgreich war, kann eine Fortsetzung oder Anpassung dieser Therapie sinnvoll sein [10]. Das Ziel einer hormonellen Therapie ist ein Ausbleiben einer vaginalen Blutung. Dies erfordert manchmal eine Kombination oder Anpassung der Hormontherapien.

**Rezidiv nach operativer Behandlung:** Frauen, die bereits operiert wurden und bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist, sollten zunächst eine medikamentöse Behandlung vor einer erneuten operativen Maßnahme erhalten, außer es liegen zwingende Gründe für eine Operation (z. B. Organdestruktion) vor.

- **Nebenwirkungen und Kontraindikationen:**

Die Wahl der Therapie wird auch von den möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der medikamentösen Therapie beeinflusst. GnRH-Analoga können beispielsweise zu menopausalen

Symptomen wie Hitzewallungen und Knochenschwund führen, weshalb sie oft nur für einen begrenzten Zeitraum oder in Kombination mit "Add-back"-Therapien (z.B. niedrig dosierte Hormone) eingesetzt werden. Gestagene haben oft weniger schwerwiegende Nebenwirkungen und sind daher häufiger die erste Wahl bei Langzeitbehandlungen.

#### **Fazit**

Die Therapieentscheidungen bei Endometriose orientieren sich an einer Vielzahl individueller Faktoren wie Alter, Kinderwunsch, Schwere der Erkrankung, Symptomen und bisherigen Behandlungen. Eine personalisierte, evidenzbasierte Behandlungsstrategie ist der Schlüssel zur effektiven Kontrolle der Erkrankung.

#### *Referenzliste:*

- [1] Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, et al. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/045, August 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd 2021; 81: 422–446. doi:10.1055/a-1380-3693
- [2] Muzii L, Di Tucci C, Galati G, et al. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. Reprod Sci 2023; 30: 3135–3143. doi:10.1007/s43032-023-01266-0
- [3] Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet 2022; 399: 2267–2279. doi:10.1016/S0140-6736(22)00622-5
- [4] Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. Fertil Steril 2018; 110: 137-152.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.03.012
- [5] Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception 2009; 79: 189–193. doi:10.1016/j.contraception.2008.11.004
- [6] Schweppe KW. [Guidelines for the use of GnRH-analogues in the treatment of endometriosis]. Zentralbl Gynakol 2005; 127: 308–313. doi:10.1055/s-2005-836865
- [7] Brown J, Crawford TJ, Allen C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD004753. doi:10.1002/14651858.CD004753.pub4
- [8] Arnold B, Böger A, Brinkschmidt T, et al. [Implementation of interdisciplinary multimodal pain therapy according to OPS 8-918 : Recommendations of the ad hoc commission for interdisciplinary multimodal pain therapy of the German Pain Association]. Schmerz 2018; 32: 5–14. doi:10.1007/s00482-018-0266-x
- [9] Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, et al. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. Gynecol Endocrinol 2017; 33: 712–715. doi:10.1080/09513590.2017.1314458

- [10] Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 1069–1076. doi:10.1111/j.1447-0756.2009.01076.x
- [11] Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Hennetier C, et al. Long-term risk of repeated surgeries in women managed for endometriosis: a 1,092 patient-series. *Fertil Steril* 2023; 120: 870–879. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.05.156
- [12] Zeppernick F, Zeppernick M, Janschek E, et al. QS ENDO Real - A Study by the German Endometriosis Research Foundation (SEF) on the Reality of Care for Patients with Endometriosis in Germany, Austria and Switzerland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 179–189. doi:10.1055/a-1068-9260
- [13] Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012; 27: 3412–3416. doi:10.1093/humrep/des316
- [14] Dancet EAF, Apers S, Kremer JAM, et al. The patient-centeredness of endometriosis care and targets for improvement: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 78: 69–80. doi:10.1159/000358392
- [15] Chaichian S, Kabir A, Mehdizadehkashi A, et al. Comparing the Efficacy of Surgery and Medical Therapy for Pain Management in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician* 2017; 20: 185–195