

Daily vaginal application of Dienogest (Visanne©) for 3 months in symptomatic deeply infiltrating rectovaginal endometriosis - a possible new treatment approach?

Case Reports in Obstetrics and Gynecology, Volume 2018, Article ID 8175870, 4 pages, <https://doi.org/10.1155/2018/8175870>

Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas D. Ebert

Praxis für Frauengesundheit, Gynäkologie und Geburtshilfe, Nürnberger Strasse 67, 10787 Berlin, Germany, adebert@gmx.de

Fallbericht:

Die 27jährige I Gravida I Para (Menarche im 13. Lebensjahr) stellte sich am wegen sekundärer Dysmenorrhoe seit dem 25. Lebensjahr, Dyspareunie mit Rückenschmerzen, Obstipation mit perimenstruellem Blähbauch und Kontaktblutungen bei bekannter rektovaginaler Endometriose vor. Ihr Zyklus war regelmäßig (27/4). Der Visual Analog Score (VAS) der Dysmenorrhoe betrug 8. Bei der rektovaginalen gynäkologischen Untersuchung zeigte sich eine frische, leicht blutende Endometriose in dem Fornix posterior. Die Portio war kolposkopisch und zytologisch unauffällig. Bei ca. 10 cm ab ano tastete man einen typischen, derben, dolenten, ca. 3 cm durchmessenden Knoten mit kaum verschieblicher Darmschleimhaut, der sich auch vaginalsonografisch gut bestätigen ließ. Die Nierensonografie war beidseits unauffällig. Ein MRT des kleinen Beckens zeigte wie die Vaginalsonografie eine typische Adenomyosis der Uterushinterwand mit Darmbefall und Sectionarbe der Uterusvorderwand. Aus der Anamnese war bekannt, dass im Anfang 2015 wegen Beschwerden und Kinderwunsch bei ihr extern eine Laparoskopie erfolgte, bei der histologisch eine tief-infiltrierende Endometriose ohne Atypien in der Fornix posterior und im Douglasraum bestätigt wurden. Eine adäquate Endometrioseentfernung erfolgt nicht. Die Tuben waren beidseits durchgängig. Die Patientin erhielt postoperativ 6 Monate Dienogest (2mg/d oral), was sie allerdings aufgrund von Nebenwirkungen sehr schlecht vertrug. 2016 wurde sie am Termin per Notkaiserschnitt wegen vorzeitiger Plazentalösung von einem Jungen entbunden. Postpartal nahmen die endometrioseassoziierten Symptome mit progredienter Abnahme der Lebensqualität zu. Die Patientin lehnte dennoch aus Angst vor Komplikationen und aus familiär-sozialen Gründen eine Operation ab. Endokrine

Behandlungsoptionen (GnRH-Antagonisten, GnRH-Agonisten, Progestine only Pills (POP), orale Contraceptiva) wurden ebenfalls aufgrund der Nebenwirkungen nicht gewünscht. Deshalb wurde mit der Patientin der Weg der vaginalen Applikation von Dienogest besprochen. Nach dreimonatiger vaginaler Dienogest-Behandlung (2mg/d vaginal) erfolgte die Wiedervorstellung. Die Patientin berichtete über geringe Schmierblutungen in den ersten 4 Wochen der Therapie, war aber seit knapp 8 Wochen amenorrhöisch. Sehr zufrieden berichtete sie über anfängliche minimale Nebenwirkungen (leichte Hautunreinheit, minimales Effluvium) und ihre Beschwerdefreiheit bezüglich der relevanten endometriose-assoziierten Symptome. Nur bei Sex kam es noch zu leichten Kontaktblutungen. Bei der rektovaginalen gynäkologischen Untersuchung zeigte sich die in Remission befindliche Endometriose in der Fornix posterior. Bei ca. 10 cm ab ano tastete sich weiterhin der derbe, ca. 3cm durchmessende Endometrioseknoten, der aber deutlich weniger dolent war. Die Nierensonografie war beidseits unauffällig. Die Laborwerte LH (5.07 U/l) und FSH (7.29 U/l) waren bei einem LH/FSH-Quotienten von 0.7 unter Dienogest unauffällig, während 17- β -Östradiol (24.2 pg/ml) und Progesteron (< 0.05 ng/ml) supprimiert waren. Palpatorisch und vaginalsonografisch war der Befund vor und nach dreimonatiger Dienogest-Behandlung gleich (no change), aber die Patientin war nun de facto asymptotisch. Auf ihren ausdrücklichen Wunsch hin wurde die Fortsetzung der vaginalen Dienogest-Applikation vereinbart.

Diskussion:

Die symptomatische tief-infiltrierende rektovaginale Endometriose mit Darmbefall ist eine diagnostische und therapeutische Herausforderung.

Die *orale* Applikation von Dienogest (Visanne©) ist derzeit neben der s. c. Applikation von Leuprorelinacetat (Enantone©, Trenantone©) in Deutschland zur Therapie der Endometriose zugelassen und wegen der geringeren Kosten sowie des geringeren Nebenwirkungsspektrums im Vergleich zu den GnRH Analoga die medikamentöse Therapie der Wahl. Beide Therapieansätze sind einander in Bezug auf ihre Wirkungen und Nebenwirkungen gleichwertig. Die bisherigen Studien wurden mit der oralen Applikation von Dienogest 2mg/d durchgeführt. Vaginale Therapieversuche mit 2mg/d Dienogest wurden bis heute nicht publiziert. Im vorgestellten Fall wurde Dienogest vaginal (2mg/d) über drei Monate eingesetzt. Darunter kam es im Bereich des vaginal sichtbaren Anteiles der tief-infiltrierenden Endometriose zu einer Remission, während der rektale Anteil sich palpatorisch und sonografisch in seiner

Größe nicht veränderte. Dennoch war die Patientin bis auf Kontaktblutungen beschwerdefrei, was ein wesentlicher gewünschter Therapieerfolg ist. Auch die rektovaginale Untersuchung war nach 3 Monaten Dienogest signifikant weniger schmerzhaft (VAS-U 9 versus VAS-U 4). Dies steht mit eigenen und publizierten Erfahrungen in Übereinstimmung: vor der Befundverkleinerung kommt es zunächst zu einer Beschwerdeverbesserung. Eine Verkleinerung rektovaginaler Endometrioseherde kann trotz der höheren lokalen Dosis von Dienogest klinisch wahrscheinlich erst später beobachtet werden, da es sich bei der rektovaginalen Endometriose immer um eine Adenomyofibrohyperplasie handelt, deren therapiebedingte Remission Zeit braucht. Dienogest wurde vaginal effektiv resorbiert, was bei unserer Patientin der therapeutischen Amenorrhoe und den entsprechenden Hormonbefunden zum Ausdruck kam. Die vaginale Dienogestaufnahme sollte pharmakokinetisch weiter untersucht werden, zumal diese Applikationsform von Präparaten bekannt ist. Grundsätzlich könnte man so den hepatischen *first-pass* effect umgehen und höhere Konzentrationen eines Wirkstoffes, z.B. Dienogest, bei niedrigeren Nebenwirkungen als bei der oralen Applikation an den Wirkort, z.B. einen rektovaginalen Endometrioseherd, bringen. Zudem wäre auch eine Dosisreduktion bei der lokalen Dienogest-Administration dabei denkbar. Kleinere Studien mit Danazol, Anastrozol oder dem Verhütungsring zeigten eine Abnahme der Unterbauchschmerzen und vor allem der Dysmenorrhoe. Eine Reduktion der sonografisch messbaren Befunde der rektovaginalen Herde wurde hingegen nicht von allen Untersuchern beschrieben. Mit der vaginalen Applikation von Dienogest (oder anderen Steroiden) können höhere Hormonkonzentrationen am rektovaginalen Endometrioseherd erreicht werden als bei der oralen, der intramuskulären oder der transkutanen Applikation. Somit kann bei Patientinnen mit symptomatischer rektovaginaler Endometriose, die aus verschiedenen Gründen eine Operation oder andere Therapieoptionen ablehnen, die vaginale Dienogest-Applikation einen neuen und nebenwirkungsarmen Behandlungsansatz darstellen. Die vaginale Dienogestgabe (und die anderer Hormone) sollte durch pharmakokinetische und klinische Studien untermauert werden. Natürlich müssen die Untersuchungszeiträume dann auch länger als in dem hier präsentierten Fall sein.