

Gynäkologie 2023 · 56:803–808
<https://doi.org/10.1007/s00129-023-05158-x>
Angenommen: 15. September 2023
Online publiziert: 18. Oktober 2023
© The Author(s) 2023

Redaktion

Tanja Fehm, Düsseldorf
Ludwig Kiesel, Münster
Rainer Kimmig, Essen



Gibt es neue Hoffnungsträger abseits der chirurgischen Endometriosetherapie?

Alexandra Perricos-Hess · René Wenzl

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien, Österreich

Endometriose ist eine gutartige chronische Erkrankung, die ca. 10% aller Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Durch die Vielzahl an möglichen Symptomen und die individuell variierende Intensität der Beschwerden muss die Wahl der Therapie an jede Patientin angepasst werden [1]. Diese personalisierte Therapie richtet sich nach dem Alter, eventuell bestehendem Kinderwunsch und dem Beschwerdebild der Betroffenen. Prinzipiell besteht die Endometriosetherapie aus 2 Armen: konservative Therapieoptionen und eine operative Sanierung.

Absolute Indikationen für eine operative Therapie sind selten, jedoch bei einer wesentlichen Beeinträchtigung lebenswichtiger Organe (zum Beispiel eine konsekutive Kompression der Ureteren mit asymptomatischer Hydronephrose, die zu einem Verlust der Funktion der betroffenen Niere führen kann) gegeben.

Relative Operationsindikationen sind ein unerfüllter Kinderwunsch, der Malignitätsausschluss bei ovariellen Raumforderungen und mangelndes Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie. Der Strategie von Charles Chapron folgend, sollte idealerweise die operative Endometriosetherapie auf einen einzigen chirurgischen Eingriff im Leben der Patientin reduziert werden [2]. Diesem Gedanken folgend, kommt einer konservativen medikamentösen Therapie vermehrte Bedeutung zu.

Neben einer First-Line-Therapie (Schmerzmittel und Gestagene) kommen seit Jahrzehnten GnRH („gonadotropin releasing hormone“)-Agonisten zum Ein-

satz – neue Substanzklassen zur Schmerztherapie werden derzeit in klinischen Studien untersucht.

NSAR, Gestagenpillen und KOK

Als First-Line-Präparat, meist in Kombination mit einer Gestagen- oder kombinierter Kontrazeption, stehen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur Verfügung [1]. Entscheidend ist hier die Aufklärung über die rechtzeitige und ausreichende Einnahme des Analgetikums. Erfahrungsgemäß sind junge Frauen zunehmend zurückhaltend bei der Einnahme von Medikamenten, sodass auch auf Analgetika oft zu spät zurückgegriffen wird.

» Bei der hormonsensitiven Erkrankung Endometriose sind Gestagenpräparate nach wie vor Mittel der ersten Wahl

Da es sich bei Endometriose um eine hormonsensitive Erkrankung handelt, sind – trotz intensiver Forschungsaktivitäten – Gestagenpräparate mit oder ohne Östrogenanteil immer noch Mittel der ersten Wahl in der Therapie endometrioseassoziierter Symptome [3]. Offensichtlich scheint die Applikationsform (subkutan, intrauterin, muskulär, transdermal, oral) keinen Einfluss auf die Wirksamkeit zu haben. Ein entscheidender Faktor in der Wahl des Präparats ist bekanntlich das erhöhte Thromboserisiko, das bei kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) durch die Östrogenkomponente gegeben ist. In jedem Fall, sei es bei der Verschreibung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

von Gestagenpräparaten oder KOK, ist die durchgehende Einnahme ohne Pause für den Therapieerfolg entscheidend. Auch hier wird eine genaue Aufklärung der Patientin hinsichtlich der Sinnhaftigkeit dieser kontinuierlichen Einnahme und möglicher Zwischenblutungen empfohlen, da somit die Compliance deutlich erhöht werden kann.

GnRH-Agonisten

Durch ihr direktes Konkurrieren mit endogenem GnRH an den Rezeptoren in der Hypophyse führen diese Agonisten durch ein negatives Feedback zu einer GnRH-Rezeptor-Downregulation, konsekutiv zu einem Erliegen der hypophysär-ovariellen Achse und somit zu postmenopausalen Östrogenspiegeln. Innerhalb der ersten Therapiewoche kommt es zu einer kurzzeitigen, nicht unbedingt erwünschten, Stimulation der Östrogenproduktion (Flare-up-Effekt). Obwohl diese Medikamente sich zwar in der Wirksamkeit nicht von Gestagenpillen oder KOK unterscheiden [4], finden sich signifikante Unterschiede in ihrem Nebenwirkungsprofil [5]. Postmenopausale Beschwerden, die dieser hypoöstrogene Zustand mit sich bringt –langfristig kann es auch zu einer Abnahme der Knochendichte kommen, können mit einer Add-back-Therapie mitigiert werden.

GnRH-Antagonisten

Im Gegensatz zu den GnRH-Agonisten führen GnRH-Antagonisten zu einer sofortigen Blockade der Rezeptoren und verhindern somit den kurzzeitigen Flare-up-Effekt. Elagolix, der erste GnRH-Antagonist, der aufgrund seiner nichtpeptidischen Struktur oral verabreicht werden kann, wurde in den USA in der Behandlung von Patientinnen mit mäßiger bis schwerer endometrioseassoziiertes Symptomatik zugelassen. Die weltweit durchgeführten Phase-III-Studien Elaris EM I und Elaris EM 2 untersuchten die Wirksamkeit von 150 mg Elagolix einmal täglich sowie 200 mg Elagolix zweimal täglich (bei zusätzlicher Dyspareunie) gegenüber Placebo [6]. Die Einnahmedauer von 6 Monaten wurde in einer Verlängerungsstudie um weitere 6 Monate erweitert, in der ein Anhalten der Wirkung gezeigt wurde [7]. Die Ga-

be erfolgte ohne Add-back und brachte als mögliche Nebenwirkungen Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und ein Verlust an Knochendichte mit sich. Umso größer erscheint daher die Notwendigkeit einer klinischen Studie, die eine weiterhin bestehende Wirksamkeit von Elagolix in Kombination mit einer Add-back-Therapie überprüft [8]. Aufgrund der nicht unbeträchtlichen Wirkung auf die Knochendichte sind auch „non-inferiority“ Studien ausstehend, insbesondere mit Gestagenpräparaten oder KOK, die im Alltag in der Therapie der endometrioseassoziierten Symptome häufiger eingesetzt werden [9]. Unseres Wissens wurde bisher nur eine Studie durchgeführt, die sowohl die Wirksamkeit im Sinne der Schmerzlinderung als auch den Effekt auf die Knochendichte zwischen Elagolix und dem subkutan verabreichten Gestagen Medroxyprogesteronacetat verglich [10]. Die Autoren konnten hier zeigen, dass beide Medikamente sowohl eine ähnliche Wirksamkeit als auch ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil aufwiesen.

Eine Phase-IIb-Studie mit dem oralen GnRH-Antagonisten Linzagolix beobachtete eine signifikante Verbesserung von Dysmenorrhö und chronischen Unterbauschmerzen bei Patientinnen mit Endometriose ab einer Dosierung von 75 mg [11, 12]. Die multizentrische Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Linzagolix 75 mg und Linzagolix 200 mg mit Add-back-Therapie evaluierte, musste ihre Rekrutierung mit Aufkommen der COVID („coronavirus disease“)-19-Pandemie abbrechen [13].

Viel Aufmerksamkeit hat in letzter Zeit der GnRH-Antagonist Relugolix gewonnen. Eine im Jahr 2020 publizierte Dosisfindungsstudie zeigte eine dosisabhängige Wirksamkeit von Relugolix zur Linderung der Dysmenorrhö bei Endometriosepatientinnen [14]. Hier wurde eine vergleichbare Wirksamkeit von 40 mg Relugolix zum bereits etablierten GnRH-Agonisten Leuprorelin gezeigt. Ebenso vergleichbar waren die beschriebenen Nebenwirkungen, insbesondere das Ausmaß des Verlustes an Knochendichte. In Anbetracht dessen wurde in den für Endometriose ausschlaggebenden Studien SPIRIT 1 und SPIRIT 2 die Wirksamkeit von 40 mg Relugolix in Kombination mit

einer Add-Back-Therapie bestehend aus 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat evaluiert [15]. Im Rahmen dieser multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studien wurden 3 Gruppen miteinander verglichen: (a) Relugolix 40 mg mit Add-back, (b) Relugolix 40 mg zunächst ohne Add-back und anschließend mit Add-back-Therapie für jeweils 12 Wochen und (c) Placebo. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigten beide Relugolix-Gruppen eine signifikante Besserung sowohl der Dysmenorrhö als auch der chronischen Unterbauschmerzen. Der Verlust der Knochendichte war größer unter der Relugolix-Monotherapie, unter Relugolix + Add-back jedoch ähnlich wie bei Placebo.

Die erste Menstruation nach Absetzen der Therapie erfolgte im Median nach 31 Tagen. Das orale Kombinationspräparat aus Relugolix 40 mg mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat ist derzeit für Patientinnen mit Hypermenorrhö und Anämie bei bekanntem Uterus myomatosus zugelassen [16]. In Österreich ist eine Kostenrückerstattung als Therapie bei Patientinnen mit Endometriose noch ausständig, aber eingereicht.

AI

Der Einsatz von Aromatasehemmern (AI), allerdings in Kombination mit KOK, Gestagenpräparaten oder GnRH-Analoga, zeigte zunächst vielversprechende Resultate [17, 18]. Eine Pilotstudie aus dem Jahr 2005 analysierte die Wirksamkeit von vaginal appliziertem Anastrozol bei Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose. Es zeigten sich hier bis auf eine leichte Verbesserung der Dysmenorrhö, keine Auswirkung auf weitere Symptome der Patientinnen, allerdings auch kein negativer Effekt auf die Knochendichte [19].

Eine Phase-IIb-Studie aus dem Jahr 2017 evaluierte die Wirksamkeit von Anastrozol in unterschiedlichen Dosierungen in Kombination mit einer levonorgestrelhaltigen Hormonspirale, im Vergleich zum GnRH-Agonisten Leuprorelin und Placebo. Die Daten zeigten die beste Response-Rate in der Leuprorelin-Gruppe und keinen Unterschied zwischen den Anastrozol-Gruppen und der Placebogruppe [20].



Abb. 1 Ernährungsempfehlung Endometriose. (Mit freundl. Genehmigung ©Endometriosezentrum der Medizinischen Universität Wien, alle Rechte vorbehalten)

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

Auch diese Medikamentengruppe setzt am hormonellen Aspekt der Pathogenese der Endometriose an. Einer der am weitesten verbreiteten selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) ist Raloxifen, das in der Osteoporosetherapie klinisch eingesetzt wird. Wie der Überbegriff dieser Medikamente besagt, entfaltet Raloxifen, je nach Gewebe, eine teils agonistische, teils antagonistische Wirkung an den unterschiedlichen Östrogenrezeptoren [21]. Da im Endometrium antiöstrogene Wirkungen beschrieben wurden [22], wurde die Wirksamkeit von Raloxifen zur Prävention einer wiederkehrenden Symptomatik nach operativer Endometriosesanierung im Vergleich zu Placebo und anderen etablierten Endometriosetherapien evaluiert – die Studie brachte jedoch unzufriedenstellende Ergebnisse mit einem frühzeitigeren Schmerzrezidiv [23].

Selektive Progesteronrezeptormodulatoren

Ulipristalacetat (UPA) wurde in der symptomatischen konservativen Myomtherapie eingesetzt, jedoch kurzzeitig aufgrund von Hepatotoxizität vom Markt genommen [24]. Nach Wiedereinführung beschränkt sich die derzeitige Zulassung auf Patientinnen mit Uterus myomatosus, bei denen eine operative Sanierung kontraindiziert ist oder ineffektiv war. In vivo zeigte sich durch die Behandlung von UPA eine Hemmung der Proliferation von Endometriosezellen sowie eine Verkleinerung der Herde [25]. Eine Phase-IV-Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit bei Endometriosepatientinnen wurde registriert, jedoch sind derzeit noch keine Daten verfügbar [26].

Mifepriston zeigte in einer Dosisfindungsstudie ab einer Dosierung von 2,5 mg im Vergleich zu Placebo eine deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik

über eine Therapiedauer von 6 Monaten. Die Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs der Transaminasen sowie Übelkeit, Erbrechen und Fatigue erwiesen sich jedoch als limitierend [27].

Dopaminagonisten

In Dopaminagonisten finden wir eine Medikamentengruppe, die abseits der östrogenorientierten Pathogenese der Endometriose ansetzt. Durch ihre antiangiogenetische Wirkung sollen sie in den Herden direkt die Angiogenese und somit die Progression der Herde hemmen [28].

» Dopaminagonisten setzen abseits der östrogenorientierten Pathogenese der Endometriose an

Eine klinische Studie aus dem Jahr 2020 mit 227 Patientinnen beschrieb die ausgeprägteste Schmerzlinderung unter einer Kombinationstherapie mit dem Dopamin-

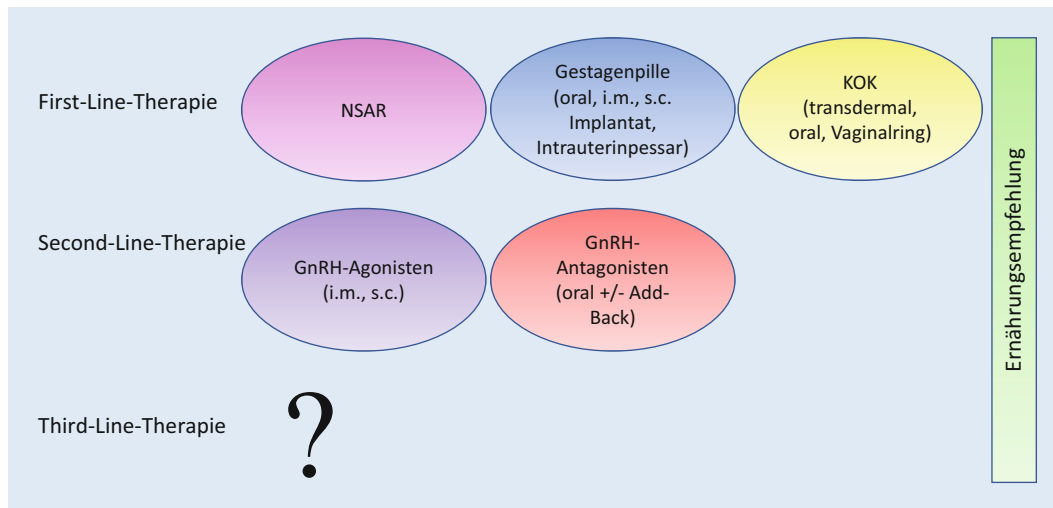


Abb. 2 ◀ Therapiemöglichkeiten für Patientinnen mit endometrioseassoziierten Schmerzen. *GnRH* „gonadotropin releasing hormone“, *i.m.* intramuskulär, *KOK* kombinierte orale Kontrazeptiva, *NSAR* nichtsteroidale Antirheumatika, *s.c.* subkutan

agonisten Cabergolin und einem GnRH-Agonisten sowie unter Cabergolin mit Dienogest, verglichen mit einer Cabergolin-Monotherapie, einer GnRH-Monotherapie und einer Dienogest-Monotherapie. Die Resultate zeigten jedoch keine Signifikanz [29]. Derzeit läuft eine weitere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie, die an 80 Frauen mit chirurgisch bestätigter Endometriose die Wirksamkeit von Cabergolin 0,5 mg 2-mal wöchentlich rein im Vergleich zu einem Placebo evaluiert [30].

Immunmodulatoren

Im Bereich der Immunmodulatoren Anakinra und Tanezumab wurden zwar Forschungsaktivitäten gesetzt, derzeit kann jedoch aufgrund der mangelnden Datenlage keine Aussage bezüglich ihrer Wirksamkeit bei endometrioseassoziierten Beschwerden getroffen werden.

Metformin

Das Antidiabetikum Metformin wurde postoperativ adjuvant bei 69 Frauen mit chirurgisch bestätigter Endometriose im Stadium rAFS I („revised American Fertility Society score“) und II angewandt. Hauptzielparameter waren die Konzentrationen von IL-6 (Interleukin), IL-8 und dem angiogenetischen Faktor VEGF („vascular endothelial growth factor“) im Vergleich zu Placebo. Als Nebenzielparame- ter wurde ein reduziertes Auftreten von Dysmenorrhö beschrieben [31]. Obwohl die Studie

bereits 2012 publiziert wurde, konnten wir keine weiteren Forschungsaktivitäten in diese Richtung finden.

Mediterrane Diät und NEM

Da außer GnRH-Antagonisten die weiteren medikamentösen Therapieansätze derzeit keine ausreichende Forschungsdaten aufweisen, wollen wir hier auch die Bedeutung additiver Nahrungsergänzungsmittel, aber ebenso einer Ernährungsumstellung beleuchten. Die Wirkung einer Ernährungsanpassung ist bei multiplen Krankheitsbildern bekannt – so auch bei Endometriose. Es konnte gezeigt werden, dass der Konsum raffinierter Nahrungsmittel in Zusammenspiel mit Alltagsstress, Pestiziden und Umweltverschmutzung zu einer Steigerung des oxidativen Stresses führt und somit eine Verschlechterung der Symptomatik mit sich bringen kann. Die Ernährungsempfehlung bei Patientinnen mit Endometriose (▣ Abb. 1) sollte somit in die Richtung einer mediterranen Diät gehen, mit viel Obst und Gemüse, Vollkornprodukten sowie reduziertem Konsum von rotem Fleisch und zuckerhaltigen Speisen und Getränken, in Kombination mit Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), wie ω -3-Fettsäuren und Kurkuma [32].

Anhand der angeführten Empfehlung haben Patientinnen die Möglichkeit, abseits einer medikamentösen Therapie Einfluss auf ihre Beschwerden zu nehmen [33].

Wie messen wir einen Therapieerfolg?

Da es sich bei Endometriose um eine bigne Erkrankung handelt, erscheint als Maß des Therapieerfolges in erster Linie das subjektive Wohlbefinden der Patientin entscheidend zu sein. Es sollten im Rahmen einer Erstvorstellung immer die einzelnen typischen endometrioseassoziierten Symptome hinsichtlich ihrer Intensität (anhand des VAS[visuelle Analogskala]-Scores gemessen) und ihrer Häufigkeit (Tage pro Monat) abgefragt werden. Als wichtigstes Instrument steht jedoch der validierte Fragebogen Endometriosis-Health-Profile-30 (EHP-30) zur Verfügung [34]. In diesem Fragebogen werden unterschiedliche Aspekte der Lebensqualität betroffener Patientinnen abgehandelt. Durch den direkten Vergleich vor und nach einer begonnenen Therapie kann so der Therapieerfolg gemessen werden.

Zusammenfassung

Keine der derzeit bei Endometriose wirksamen Substanzgruppen scheint in Bezug auf Effektivität den anderen Präparaten überlegen zu sein. Daher richtet sich die Wahl der medikamentösen Therapiestrategie hauptsächlich nach den zu erwartenden Nebenwirkungen.

Durch die zunehmende Präsenz des Themas Endometriose in den Medien und auf Sozialen Netzwerken ist glücklicherweise auch die allgemeine Awareness bezüglich des enormen Leidensdruckes be-

tröffener Frauen gestiegen. Das hat unter anderem dazu geführt, dass nun auch die Kosten von etablierten hormonellen Präparaten, wie Hormonspirale, Gestagenpillen oder KOK, bei Patientinnen mit Endometriose von Sozialversicherungsträgern in Österreich größtenteils übernommen werden. Die Wahl des Medikaments richtet sich nicht primär nach der Effektivität (kein Präparat ist dokumentiert den anderen in Bezug auf Wirkung überlegen), sondern nach dem Nebenwirkungsprofil und eventueller Kontraindikationen. Die sicherlich größten Hoffnungsträger in der Zukunft der konservativen Endometriose-therapie sind GnRH-Antagonisten mit Add-back. Additive Ansätze, wie eine Umstellung der Ernährung und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, sollten in jedem Fall begleitend zu einer medikamentösen Therapie angeboten werden, da bereits die Tatsache die Therapie in ihre eigenen Hände nehmen zu können, einen wichtigen Aspekt für den Therapieerfolg bei Patientinnen mit Endometriose darstellt (■ Abb. 2). Dennoch muss betont werden, dass derzeit kein weiterer medikamentöser Blockbuster auf der Bühne der Endometriose-therapie zu erwarten ist.

Fazit für die Praxis

- Keine wirksame Substanzgruppe ist in Bezug auf Effektivität einem anderen etablierten Präparat überlegen.
- Die Therapiewahl richtet sich nach dem Alter, eventuell bestehendem Kinderwunsch und dem Beschwerdebild der Patientin.
- Die Wahl der medikamentösen Therapie richtet sich nach dem Nebenwirkungsprofil und möglichen Kontraindikationen.
- Der Therapieerfolg kann anhand der Schmerzintensität und -häufigkeit sowie anhand des EHP-30 (Endometriosis-Health-Profile-30) gemessen werden.
- Die größten Hoffnungsträger in der Zukunft der medikamentösen Endometriose-therapie sind orale GnRH („gonadotropin releasing hormone“)-Antagonisten mit Add-back.

Korrespondenzadresse



© Ref. Muw/Matern

Univ.-Prof. René Wenzl

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
rene.wenzl@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Wenzl hält Vorträge für Gedeon Richter Austria GmbH. A. Perricos-Hess gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA (2020) Endometriosis. N Engl J Med 382(13):1244–1256

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

2. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P (2019) Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol* 15:666–682
3. Perricos A, Wenzl R (2017) Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 18(13):1391–1397
4. Brown J, Pan A, Hart RJ (2010) Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>
5. Taylor HS (2021) Emerging therapies for endometriosis. *Fertil Steril* 115(2):317–318
6. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF et al (2017) Treatment of endometriosis-associated pain with Elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med* 377(1):28–40
7. Surrey E, Taylor HS, Giudice L, Lessey BA, Abrao MS, Archer DF et al (2018) Long-term outcomes of Elagolix in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 132(1):147–160
8. Clinical Trials (Ref. No: NCT03213457). A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elagolix in Participants With Moderate to Severe Endometriosis-Associated Pain.
9. Vercellini P, Viganò P, Barbara G, Buggio L, Somigliana E, Aimi G et al (2019) Elagolix for endometriosis: all that glitters is not gold. *Hum Reprod* 34(2):193–199
10. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R et al (2014) Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci* 21(11):1341–1351
11. Dababou S, Garzon S, Laganà AS, Ferrero S, Evangelisti G, Noventa M et al (2021) Linzagolix: a new GnRH-antagonist under investigation for the treatment of endometriosis and uterine myomas. *Expert Opin Investig Drugs* 30(9):903–911
12. Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatchuk TF, Wilk K et al (2020) Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 114(1):44–55
13. A Phase 3 Study to Confirm the Efficacy and Safety of Linzagolix to Treat Endometriosis-associated Pain—Full Text View—ClinicalTrials.gov.
14. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N (2021) Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 115(2):397–405
15. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA et al (2022) 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* 399(10343):2267–2279
16. Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo) bei Myomen der Gebärmutter [Internet]. Available from: <https://www.gesundheitsinformation.de/relugolix-estradiol-norethisteronacetat-ryeqo-bei-myomen-der-gebaermutter.html>. Accessed: 2 Oct 2023
17. Velasco I, Rueda J, Acien P (2006) Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 12(6):377–381
18. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V (2011) Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-89>
19. Heffler LA, Grimm C, Van Trotsenburg M, Nagele F (2005) Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 84(4):1033–1036
20. Nave R, Mellinger U, Klein S, Höchel J, Schmitz H (2019) Absence of Drug-Drug Interaction of Anastrozole on Levonorgestrel Delivered Simultaneously by an Intravaginal Ring: Results of a Phase 2 Trial. *J Clin Pharmacol* 59(7):1022–1028. <https://doi.org/10.1002/jcph.1396> (Epub 2019 Feb 21. PMID: 30791125; PMCID: PMC6594085)
21. Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, Facchinetti F, Ferrero S (2019) A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther* 19(4):343–360
22. Ranjbarvan P, Khazaei F, Chobsaz F et al (2021) Pain 13(3):178–184
23. Stratton P, Sinaï N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C et al (2008) Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 111(1):88–96
24. BfArM - Risikoinformationen - Esmya® (Ulipristalacetat) zur Behandlung von Uterusmyomen: Risiko für Leberschädigungen [Internet]. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/esmya.html. Accessed: 10 Jul 2023
25. Huniadi CA, Pop OL, Antal TA, Stamatian F (2013) The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 169(2):360–365
26. Ulipristal for Endometriosis-related Pelvic Pain - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213081>. Accessed: 10 Jul 2023
27. Carbonell JL, Riverón AM, Leonard Y, González J, Heredia B, Sánchez C (2016) Mifepristone 2.5, 5, 10 mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *J Reprod Health Med* 2(1):17–25
28. Tejada M, Santos-Llamas AI, Fernández-Ramírez MJ, Tarín JJ, Cano A, Gómez R (2021) A reassessment of the therapeutic potential of a dopamine receptor 2 agonist (D2-AG) in endometriosis by comparison against a standardized Antiangiogenic treatment. *Biomedicine* 9(3):269
29. Yarmolinskaya M, Suslova E, Tkachenko N, Molotkov A, Kogan I (2020) Dopamine agonists as genital endometriosis target therapy. *Gynecol Endocrinol* 36(sup1):7–11
30. DiVasta A (2021) Novel, non-hormonal therapy for the treatment of chronic pain due to endometriosis in adolescent and adult women. *Clinicaltrials.gov* (Report No.: NCT03928288)
31. Foda AA, Aal IAA (2012) Metformin as a new therapy for endometriosis, its effects on both clinical picture and cytokines profile. *Middle East Fertil Soc J* 17(4):262–267
32. Ott J, Nouri K, Hrebacka D, Gutschelhofer S, Huber JC, Wenzl R (2012) Endometriosis and nutrition—recommending a mediterranean diet decreases endometriosis-associated pain: an experimental observational study. *J Aging Res Clin Pract* 1(2):162–166
33. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S (2004) The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 25(2):123–133
34. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S (2004) Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Qual Life Res* 13(3):705–713. <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000021316.79349.af> (PMID: 15130032)