

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Endometriose - Entstehung, Diagnostik Behandlungsmöglichkeiten und Probleme in Klinik und Praxis

Schweppe KW

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2011; 8 (3), 180-194

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Endometriose – Entstehung, Diagnostik, Behandlungsmöglichkeiten und Probleme in Klinik und Praxis

K.-W. Schweppe

In den vergangenen Jahren sind erhebliche Fortschritte im Verständnis, der Diagnostik und der Behandlung der Endometriose erzielt worden. Zunahme und technische Verbesserung des laparoskopischen Instrumentariums haben operative Behandlungsmöglichkeiten auf endoskopischem Weg – selbst bei schwersten Stadien und Befall von Nachbarorganen – eröffnet. Die Entwicklung der GnRH-Agonisten mit Add-back-Medikation und neue Gestagene haben das medikamentöse Behandlungsspektrum erweitert. Dennoch lassen einige prospektiv randomisierte Studien des vergangenen Jahrzehnts erkennen, dass die Behandlungserfolge zeitlich limitiert sind, dass die Erkrankung auch nach suffizienter Operation durch eine hohe Rezidivrate gekennzeichnet ist. Auch hormonelle Therapien sind oft nur während der Medikation wirksam. Damit spielen Konzepte zur individuellen Langzeittherapie im Rahmen der von den Fachgesellschaften entwickelten Leitlinien eine zentrale Rolle in der Beseitigung der Schmerzen, der Reduktion der Rezidivrate, der Vermeidung wiederholter Operationen und der Verbesserung der Lebensqualität.

Schlüsselwörter: Endometriose, Entstehung, Diagnostik, Behandlung operativ, Behandlung medikamentös

Endometriosis – Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Options for Clinical and Ambulatory care. During the last years understanding endometriosis and the diagnostic procedures and therapeutic options have improved considerably. Sophisticated endoscopic instruments allow laparoscopic surgery even in progressed stages and deep infiltrating endometriosis of the bowel and bladder. The introduction of GnRH-Analogues with add-back medication and the development of new progestins have increased the spectrum of possibilities for effective medical therapy. Nevertheless new prospective studies have demonstrated, that the success is limited and recurrence rates are high although the surgery has done sufficiently. Very often medical treatment is effective during the time of application only. To define an optimal therapeutic approach national and international guidelines are developed. For the individual patient a concept of long term treatment is essential, to reduce recurrence rate, avoid repeated operations and improved quality of life. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (3): 180–94.**

Key words: endometriosis, pathogenesis, diagnosis, surgical treatment, medical treatment

■ Definition

Als Endometriose wird das Vorkommen von endometrialem Stroma und Drüsen (oft auch mit Muskelzellen) außerhalb der physiologischen Lokalisation, also außerhalb des Cavum uteri bezeichnet. Die Erkrankung kann morphologisch auch andere Differenzierungen des Müller'schen Epithel imitieren; so gibt es tuboide (Endosalpingeose), isthmus-ähnliche und zervikoide Erscheinungsformen. Das alleinige Vorkommen von zytogenem Stroma wird als Stromatose bezeichnet.

Die Endometriose ist während der Reproduktionsphase als chronische Erkrankung anzusehen. Alle bisher empfohlenen Behandlungen – operative Sanierung, medikamentöse Suppression der Ovarfunktion oder eine Kombination von chirurgischen und medikamen-

tösen Maßnahmen – sind durch hohe Rezidivrate gekennzeichnet, die stadienabhängig 5 Jahre nach Ende der Behandlung zwischen 20 und 80 % [1] liegen.

Je nach Schmerzsymptomatik kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten Beeinträchtigungen von Leistungs- und Arbeitsfähigkeit, Sexualleben und Lebensqualität. Stadienabhängig wird die Fruchtbarkeit durch die Endometriose ganz sicher mechanisch und möglicher Weise auch funktionell – wobei die diskutierten Mechanismen wissenschaftlich strittig sind – reduziert.

■ Epidemiologie

Die Endometriose zählt neben den Myomen zu den häufigsten benignen, proliferativen Erkrankungen der Frau während der geschlechtsreifen Phase. Epidemiologische Daten ergaben ca. 0,25 Neu-

erkrankungen pro 1000 Frauenjahre, was einer Häufigkeit von 7,5 % der weiblichen Bevölkerung entspricht und für Deutschland etwa 1,5 Mill. Endometriosepatientinnen bzw. ca. 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr bedeutet. Da exakte Daten zur Häufigkeit in der Bevölkerung fehlen, schätzen wir aufgrund von Prävalenzraten, dass 10–15 % der Frauen im Alter zwischen 15 und 50 Jahren eine Endometriose haben. Die Erkrankung ist eine der Hauptursachen von Unterbauchschmerzen und Unfruchtbarkeit [2].

Es besteht eine 6- bis 9-fach erhöhte Prävalenz bei Verwandten 1. Grades [3], was auf genetische Faktoren hinweist. Kürzlich identifizierten Forscher 2 veränderte Regionen auf den Chromosomen 7 und 1 und lieferten damit erstmals belastbare Daten für DNA-Veränderungen, die zur Entwicklung dieser Erkrankung

Eingegangen: 28. März 2011; akzeptiert: 26. April 2011

Aus dem Endometriosezentrum Ammerland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Schweppe, Endometriosezentrum Ammerland, Frauenklinik, Klinikzentrum Westerstede, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen, D-26655 Westerstede, Lange Straße 38; E-Mail: Schweppe@Ammerland-Klinik.de

führen, an der geschätzt weltweit 176 Millionen Frauen leiden [4]. Aber auch epigenetische Faktoren sind zu berücksichtigen; so können z. B. DNA-Methylierungen und Histomodifikationen die Progesteronresistenz der Implantate und die Überexpression von Östrogenrezeptor Beta erklären [5].

Klinische Beobachtungen zeigten, dass neben verlängerter Dauer und erhöhter Frequenz der Menstruationsblutung auch spontane und induzierte Aborte, besonders bei jüngeren Frauen, das Risiko einer Endometriose erhöhen [6].

Die Endometriose ist eine proliferative Erkrankung, die invasiv ins Gewebe der befallenen Organstrukturen vordringt, aber nur ein geringes Malignitätsrisiko aufweist. Es wird mit weit weniger als 1 % in der Literatur [7] angegeben. Neue, nicht unumstrittene epidemiologische Studien legen allerdings die Vermutung nahe, dass Endometriosepatientinnen ein höheres Erkrankungsrisiko für andere Karzinome (Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom) haben könnten [8].

■ Ätiologie und Pathogenese

Trotz mehr als 100-jähriger umfangreicher Forschung ist die Ursache der Endometriose unbekannt und die Pathophysiologie nur teilweise geklärt. Wie eine Endometriose Symptome verursacht und warum manche Frauen trotz Vorliegen einer Endometriose keinerlei Beschwerden haben ist auch heute noch unklar. Auch gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass Endometriose lediglich ein Epiphänomen ist und Unterbauchschmerzen ganz andere Ursachen haben [9].

Transplantation

Vor allem im angloamerikanischen Sprachraum ist die Theorie von Sampson [10] akzeptiert. Er postulierte, dass vitales Endometrium retrograd während der Menstruation durch die Tuben in das kleine Becken transportiert wird und sich dort implantiert.

Metaplasie

Das Konzept der „retrograden Menstruation“ erklärt das Vorkommen von Endometrioseherden außerhalb des Bauchraumes nicht, was Metaplasietheorien aber problemlos können. Hierunter ver-

steht man die Entwicklung und Differenzierung von Zellen zu endometroiden Gewebestrukturen an Ort und Stelle, basierend auf den komplexen und vollständigen Informationen, die in dem Chromosomensatz jeder Zelle enthalten sind [11]. Infektiöse Einflüsse, hormonelle Ungleichgewichte oder immunologische Störungen können solche metaplastischen Prozesse induzieren.

Stammzellkonzept

Da man im Menstruationsblut Zellen mit Oberflächenmarkern nachweisen konnte, die spezifisch für embryonale oder adulte Stammzellen sind, wird aktuell das Konzept der retrograden Menstruation dahingehend modifiziert, das nicht desquamiertes differenziertes Endometrium sondern endometriale Stammzellen in die Bauchhöhle gelangen, sich dort implantieren und dann metaplastisch zu Endometriose (Drüsen, Stroma, Muskelzellen) differenzieren [12]. Dies entspricht einer Kombination von Transplantation- und Metaplasietheorie. Antiangiogenese wird als neues Therapieprinzip diskutiert, da Gefäßneubildung ähnlich wie bei malignen Tumoren auch bei der Implantation und Progression der Endometriose eine Rolle spielt. Substanzen die gegen VEGF („vascular epithelial growth factor“) gerichtet sind, wurden in vitro und in Tierversuchen getestet [13]. Entstehung und Weiterentwicklung endometriotischer Implantate konnte durch diese Substanzen verhindert werden.

Konzept der Gewebetraumatisierung

Jahrelange Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von Leyendecker [14] liefern Hinweise, dass Dysrhythmie und Störungen der Architektur der Basalis und der inneren Schicht des Myometriums Ursache für Gewebedefekte sind. Dies führt zur Verschleppung von Stammzellen des Endometriums aus der Basalis in die Peritonealhöhle, wo sie sich zu Endometriose differenzieren. Einerseits erklärt diese Pathologie der Uterusstrukturen die reduzierte Fertilität bei Endometriose durch Nidationsstörungen und Störungen des Spermientransports [15], andererseits sind dysrhythmische Krämpfe und Gewebetraumatisierungen die Ursache für Schmerzen. Mikrotraumen (irreguläre Kontraktionen perimenstruell) und Makrotraumen (iatrogene Eingriffe) induzieren

östrogenabhängige, überschießende Reparaturvorgänge. Gewebestruktur und Innervation werden durch Trauma und Abheilung pathologisch verändert, sodass „tissue injury and repair“ der Theorie den Namen geben: TIAR-Konzept [16].

■ Diagnostik

Probleme der Diagnostik

Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie oder anderen uncharakteristischen Bauch- und Rückenbeschwerden eröffnen ein weites Feld differentialdiagnostischer Möglichkeiten. So besteht für eine Frau mit solchen Symptomen das Hauptproblem darin, eine gründliche differentialdiagnostische Abklärung und gesicherte Diagnose zu bekommen. Weil die Symptomatik so variabel ist, werden oft Hausärzte, Gastroenterologen, Internisten, Urologen und andere Fachdisziplinen primär aufgesucht und auch Gynäkologen denken oft nicht gleich an diese Differentialdiagnose. So kommt es oft zu erheblicher Diagnoseverzögerung; es vergehen zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Stellen der korrekten Endometriosed Diagnose z. B. in Deutschland im Mittel 6 Jahre [17]. Bei Antikonzption durch Ovulationshemmer werden zwar endometriosebedingte Symptome maskiert, aber offensichtlich nicht die Entwicklung einer Endometriose verhindert [18].

Frühe Endometriosestadien haben eine höhere Stoffwechselaktivität, eine höhere Mitoserate und verstärkte immunologische Reaktionen mit Prostaglandin- und Zytokin-Expression als fortgeschrittene Stadien [19]. Deshalb reagieren frühe Erkrankungsformen besser auf Hormonentzug als fortgeschrittene Stadien. Die Rezidivraten sind niedriger und das rezidivfreie Intervall ist länger. Eine frühzeitige Diagnostik ist umso wichtiger!

Deshalb gilt – unabhängig vom Alter der Patientin – die Forderung: in Praxis und Klinik muss man bei allen unklaren Schmerzzuständen oder therapieresistenten Beschwerden im Unterleib vor allem an Endometriose denken!

Notwendige diagnostische Schritte

Eine gründliche Anamnese und Beachtung der Symptome sind zwingend, lenken aber nur den Verdacht auf das Vor-

liegen einer Endometrioseerkrankung. Die Beurteilung der Schmerzintensität anhand des VAS-Skores (Visual-Analog-Skala) in einem Schmerztagebuch ist hilfreich zur Objektivierung der Beschwerden und zur Beurteilung des Therapieerfolges, da oft langwierige und chronische Verläufe Patientin und Arzt belasten. Die gynäkologische Inspektion kann bei sichtbaren Lokalisationen (Hautnarbe, Vulva, Portio, Fornix vaginae) eindeutig sein und der Palpationsbefund liefert bei knotigen Befunden im Septum rectovaginale oder Douglas klare Hinweise. Beweisend ist aber erst die histologische Bestätigung. Laborparameter sind wenig hilfreich. CA 125 eignet sich weder zur Diagnostik noch zur Verlaufskontrolle [20]. Bildgebende Verfahren erlauben nur die Verifizierung und die genaue Vermessung des Befundes, ohne eine exakte differentialdiagnostische Abgrenzung zu sichern. Bei peritonealer Endometriose sind sie wertlos. Bei ovarieller Endometriose hat die vaginale Sonographie beispielsweise einen positiven Prädiktionswert von nur 75 % [21]. Bei tief infiltrierender Endometriose (TIE) ist die MRT hilfreich [22], um Befall von Blase, Rektum, Beckenwand und Ureterkompression zu erkennen. Exakte Informationen über Ausmaß und Infiltrationstiefe der Darmendometriose liefert die Rektalsonographie bis ca. 15 cm abanal [23]. Bei Beherrschung der Technik können Gynäkologen mittels Vaginalsonographie bei TIE sensitiver und spezifischer untersuchen als die Radiologen mit CT und MRT oder die Gastroenterologen mittels Koloskopie und Rektalsonographie [24]. Die Laparoskopie mit histologischer Sicherung des makroskopisch auffälligen Befundes ist auch heute noch die einzige sichere diagnostische Methode und muss als Grundlage individueller Therapiestrategien immer durchgeführt werden [25]. Folgende Argumente sprechen für den großzügigen Einsatz der Laparoskopie und Biopsie zur Abklärung des Verdachts auf Endometriose:

- Es gibt keine pathognomonischen Symptome für die Endometriose. Das Beschwerdebild ist variationsreich und die Symptome können sowohl zyklusabhängig aber auch zyklusunabhängig sein!
- Schweregrad der Erkrankung und Schweregrad der subjektiven Symptomatik korrelieren nicht miteinander.

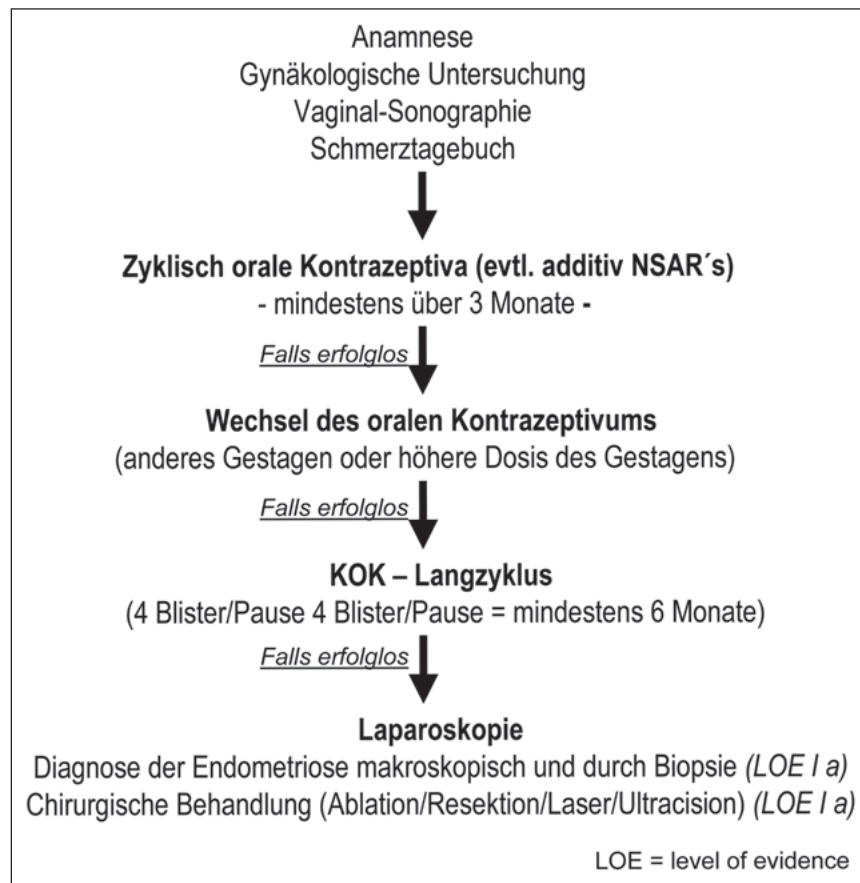


Abbildung 1: Praktisches Vorgehen zur Abklärung der Dysmenorrhoe und zyklischer Unterbauchbeschwerden.

der. Die Beschwerden hängen eher von der Lokalisation der Herde ab.

- Der Verzicht auf die invasive diagnostische Maßnahme „Laparoskopie“ führt oft zu Fehldiagnosen und damit zu Fehlbehandlungen. Nur in 35 % der Fälle sind zyklische und/oder azyklische Unterbauchschmerzen durch eine Endometriose bedingt [26].

Alle Bemühungen, die Endometriose weniger invasiv anhand biochemischer Parameter, durch Tumormarker oder Auto-Antikörpern im peripheren Plasma zu diagnostizieren, sind klinisch bisher nicht brauchbar, da der Laboraufwand teilweise erheblich [27] und die Sensitivität und Spezifität zu gering sind.

Praxisgerechte Empfehlung

Um einerseits eine „Überdiagnostik“ zu vermeiden und andererseits die oben beschriebenen Diagnoseverzögerung zu reduzieren, ist folgendes Vorgehen praxisgerecht: Wegen der Häufigkeit der Dysmenorrhoe vor allem bei jungen Frauen ist es nicht sinnvoll, jede Patientin mit Dysmenorrhoe und Unterbauchbeschwerden einer invasiven Dif-

ferentialdiagnostik zu unterziehen. Ist der gynäkologische Befund unauffällig, sollte primär ein kombiniertes orales Kontrazeptivum für 3–6 Monate als symptomatische Maßnahme durchgeführt werden (sog. KOK-Test). Wenn diese Behandlung – auch nach Dosiserhöhung oder Wechsel des Gestagens – aber keine Besserung der Beschwerden bringt, kann basierend auf Erfahrungen der vergangenen Jahre die Applikation im Langzyklus [28] versucht werden. Führt auch dies nicht innerhalb von 6–9 Monaten zum gewünschten Erfolg, so muss eine Laparoskopie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden (Abb. 1). So werden unnötige Laparoskopien vermieden und eine Diagnoseverzögerung auf maximal 1–2 Jahre reduziert. Auch therapieresistente oder rezidivierende „entzündliche Adnexerkrankungen“ und chronische Unterbauchschmerzen müssen laparoskopisch abgeklärt werden, da in einem Drittel der Fälle eine Endometriose den Beschwerden zugrunde liegt [26] (Abb. 2).

Eine suffiziente diagnostische Pelviskopie erfordert die exakte Beschreibung

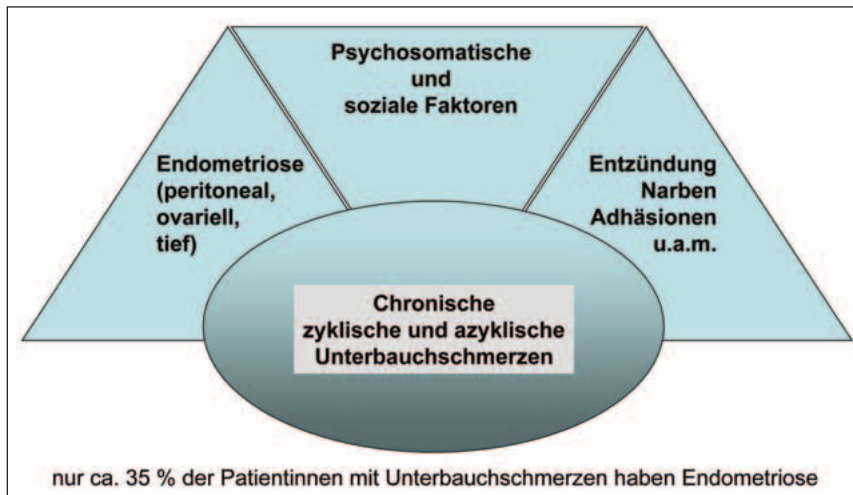


Abbildung 2: Anteil der Endometriose als Ursache der chronischen Unterbauchbeschwerden. Mod nach. [26].

Tabelle 1: Spezielle Untersuchungsverfahren bei tief infiltrierender Endometriose in Anlehnung an die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Nach [29].

Methoden	Diagnostische Aussage
Koloskopie	Ausschluss primärer Darmerkrankungen*, Stenose, Impression von außen
Magnetresonanztomographie	Befall der Blasenwand, der Darmwand, der Beckenwand, Ureterummauerung, Adenomyosis uteri
Rektale Sonographie	Befall der Darmwand, Invasionstiefe, Ausdehnung des Tumors
Kolonkontrasteinlauf	Darmbefall höherer Abschnitte, Stenosen
Nierensonographie	Ureterstauung, Hydronephrose
i. v. Pyelogramm	Harnleiterbefall, Harnleiterstenose
Zystoskopie	Blasenbefall

* nur sinnvoll bei Darmblutung und/oder Frauen > 35 Jahren

von Lokalisation und Schweregrad der Endometriose; die Beurteilung des Wachstumstyps, eine Stellungnahme zum Aktivitätsgrad und eine histologische Sicherung werden gefordert [29]. Oft maskieren peritoneale Veränderungen wie weißliche Verdickung, farblose Bläschen, flammenartige Veränderungen, Hypervaskularisation, Defekte oder Fibrosierung eine Endometriose. Wenn in diesen „atypischen Fällen“ eine histologische Abklärung unterbleibt, ist die Patientin einer invasiven aber insuffizienten Diagnostik unterzogen worden.

Bei tief infiltrierender, retroperitonealer Wachstumsform versagt oft die Endoskopie. Die vaginale und rektale Palpation kombiniert mit der vaginalen Sonographie sind hier die wichtigsten Untersuchungsmethoden. Zur suffizienten interdisziplinären Operationsplanung ist aber eine möglichst genaue Kenntnis des Ausmaßes der Erkrankung notwendig,

deshalb sind bei tiefinfiltrierender Endometriose zusätzliche Untersuchungen sinnvoll (Tab. 1), auch wenn der genaue Situs erst intraoperativ erkennbar ist.

„Aktiv – inaktiv“ ein relevantes Kriterium?

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an Endometrioseherden lassen sich ihr Proliferationsgrad, ihr Differenzierungsgrad und ihre hormonelle Modulation beurteilen. Da diese aufwendigen Untersuchungsmethoden für die klinische Routine zu kostspielig sind, wurden einfache makroskopische Kriterien wie Wachstumstyp und Farbe des Implantats in die revidierte Klassifikation der „American Society of Reproductive Medicine“ aufgenommen [30].

Da offensichtlich der makroskopische Aspekt einer Endometriose nicht nur vom Wachstumstyp und von der hormo-

nellen Beeinflussbarkeit des Implantats abhängt, sondern auch natürliche Alterungsprozesse und reaktive Entzündungsprozesse die Progression und Regression dieser Herde beeinflussen, liefert der Befund im Rahmen der diagnostischen Pelviskopie lediglich die Momentaufnahme eines komplizierten, multifaktoriellen, dynamischen Prozesses. Mikroskopisch ist die Vielfalt der Implantate noch größer als im groben makroskopischen Raster erkennbar. Wichtig sind unterschiedliche Differenzierung, variable hormonelle Abhängigkeit (Zyklusabhängigkeit, Rezeptorstatus), unterschiedliche oder fehlende proliferative Aktivität (Mitoseindex, Proliferationsmarker), Begleitentzündung und Degenerationsvorgänge [31]. Untersuchungen zu Steroidhormonrezeptoren und Proliferationsmarkern [32] zeigen, dass medikamentöse Behandlungen vor allem bei frischen Implantaten wirksam sind, während ältere Herde chirurgische saniert werden müssen oder unter Umständen keiner Therapie mehr bedürfen, da sie gar nicht Ursache der geklagten Beschwerden sind. Molekularbiologische Befunde [33] stützen die Auffassung, dass Endometriose und gesundes Endometrium unterschiedliche Gewebe sind. Defekte Enzymsysteme in den ektopen Herden – wie beispielsweise die 17 β -Steroid-Dehydrogenase Typ-2 – führen zur autonomen Östrogenproduktion und damit zur zyklusunabhängigen Dauerproliferation. Diese Erkenntnisse haben auch praktische Konsequenzen für die medikamentösen Therapiekonzepte. Niedrige oder fehlende Progesteronrezeptoren in Implantaten und Störungen des intrazellulären Progesteronstoffwechsels (sog. Progesteronblock) erklären den ungenügenden Effekt einer Gestagentherapie zur Regression der Endometriose (Abb. 3). Aktivierte Enzymsysteme, die im eutopen Endometrium blockiert sind – wie beispielsweise die Aromatase – ermöglichen eine lokale Östrogenproduktion, wodurch Proliferation des ektopen Herdes und über Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels auch die Entzündungsreaktion lokal verstärkt werden (Abb. 4). Aufgrund widersprüchlicher Daten ist unklar, ob die Aromatase im Endometrioseherd selbst aktiviert ist, wie zuerst von Noble et al. [34] beschrieben oder ob die Endometrioseherde selbst keine Aromataseaktivität haben und Zellen der befallenen Organe das Enzym

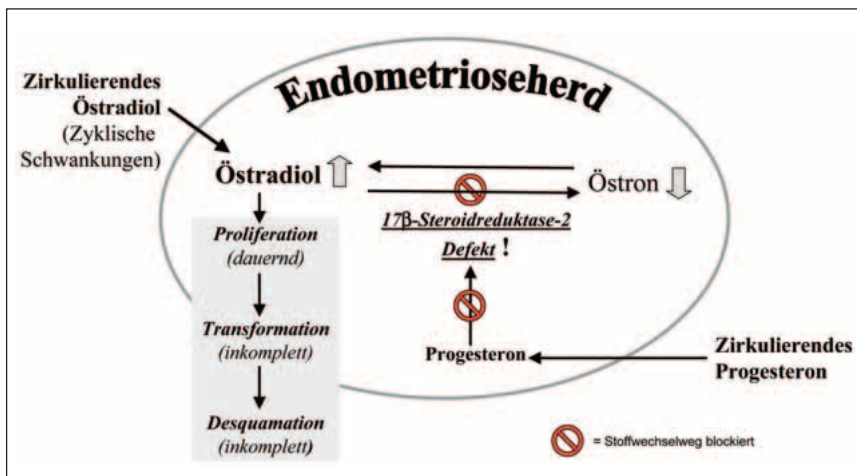


Abbildung 3: Östrogenstoffwechsel in Endometrioseherden: die 17-β-Steroid-Dehydrogenase Typ-2 ist defekt, dadurch kann das biologisch aktive Östradiol nicht in das inaktivere Östron umgewandelt werden. Progesteron wirkt normalerweise im Endometrium über die Aktivierung dieser 17-β-HSD Typ-2 proliferationshemmend wirkt, dieser Mechanismus kann in Endometrioseherde nicht ablaufen (sog. Progesteronblock).

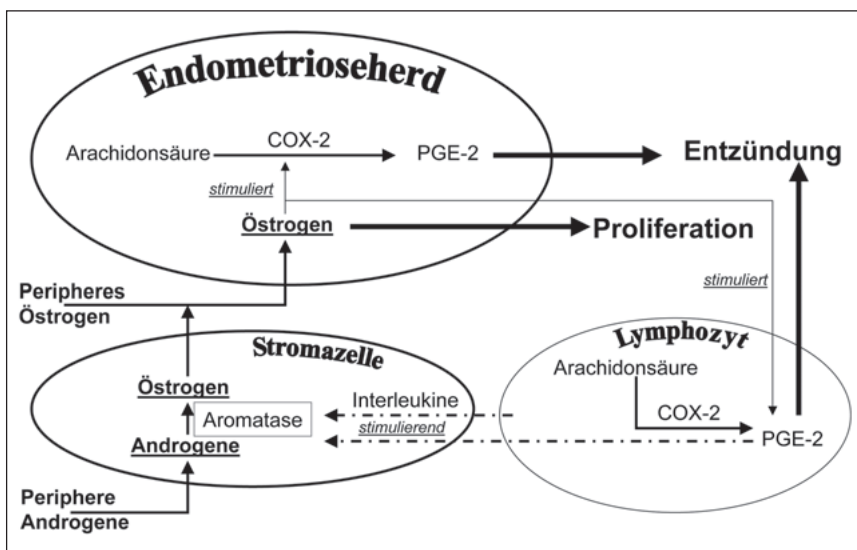


Abbildung 4: Im Endometrioseherd läuft ein Teufelskreis ab, der Proliferation und Entzündungsreaktion unterhält: (1): lokale Östrogenproduktion durch Aromataseaktivierung; (2): die Östrogene stimulieren die Prostaglandinsynthese über Aktivierung des Enzyms COX-2 und (3): Prostaglandin E-2 stimuliert wiederum die Aromatase. Ob die Aromatase im Endometrioseherd selbst aktiviert ist oder im umgebenden Gewebe (Fett, Peritoneum), wird kontrovers diskutiert.

exprimieren [35]. Klinische Konsequenzen ergeben sich daraus nicht und der Einsatz von Aromatasehemmern ist experimentell, da es zwar einige positive Fallbereiche gibt aber keine validen und überzeugenden Studien.

Wenn alle oben genannten Informationen vorliegen, kann unter Berücksichtigung des Alters der Frau, ihrer Familienplanung und ihrer Beschwerden, eine symptomatische, eine konservativ organerhaltende beziehungsweise aggressive chirurgisch resezierende Behandlung oder eine Kombination dieser Maßnahmen gezielt mit der Patientin diskutiert und festgelegt werden.

Operative Behandlungsstrategien

Differentialdiagnostische Abklärung und Diagnosesicherung erfordern als invasive Maßnahme eine Laparoskopie möglichst mit histologischer Sicherung. Konsequenter Weise stehen operative Maßnahmen im Zentrum der primären Behandlung. Die Erweiterung der diagnostischen Laparoskopie zum therapeutischen Eingriff in gleicher Narkose ist nahe liegend (bei potenziell ausgedehnter Resektion ist ein zweizeitiges Vorgehen – wenn von der Patientin wegen differenzierter Beratung und Operationsplanung bevorzugt – sicherlich zu ak-

zeptieren). Zu den ablativen Therapieverfahren zählen alle Operationstechniken, die pathologische Veränderungen an den Organen (Endometrioseherd, Endometriosezyste, Narben und Adhäsionen) beseitigen und gesunde Organteile erhalten (konservative ablative Therapie) oder befallende Organe *in toto* entfernen (radikale ablative Therapie). Zur medikamentösen Therapie sind antiöstrogen wirkende oder antientzündliche Substanzen geeignet. Erstere führen zu einer unterschiedlich starken und unterschiedlich langen Unterdrückung der ovariellen Östrogensynthese, was durch verschiedene Medikamente (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Antigonadotropine, Gestagene, orale Kontrazeptiva vom Kombinationstyp) vorübergehend oder permanent durch die chirurgische Ovariectomie zu erreichen ist. Zweitens haben sich antientzündlich und analgetisch wirkenden Prostaglandinsynthesehemmer bewährt, wobei die COX-2-Hemmer kausal in den Stoffwechsel der Endometrioseherde eingreifen. Wegen kardialer Nebenwirkungen sind diese Substanzen bis auf Ausnahmen vom Markt genommen und für die Endometriosetherapie nicht zugelassen. Die dritte Säule der Behandlungsmöglichkeiten besteht aus symptomatischen Maßnahmen. Das Spektrum reicht von den Möglichkeiten der Komplementärmedizin bis hin zu physikalischen Applikationen und balneotherapeutischen Maßnahmen, die entspannend, entkrampfend und durchblutungsfördernd wirken. Hier sind Behandlungskonzepte der Homöopathie, der traditionellen chinesischen Medizin u. a. m. zu nennen, die vor allem bei chronisch kranken Schmerzpatientinnen erfolgreich eingesetzt werden können.

Prinzipien der operativen Behandlung

Standard sind heute minimal-invasive Operationstechniken. Bei endoskopischen Eingriffen werden unterschiedliche Techniken der Zerstörung oder Exzision von Endometrioseherden eingesetzt. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die verschiedenen Verfahren – monopolare oder bipolare Koagulation, Hitzeanwendung, Vaporisation oder Exzision im Behandlungsergebnis gleichwertig sind, sofern die Herde komplett erfasst werden. Allerdings hat der Zykluszeitpunkt Einfluss auf die Rezidivrate: endoskopische Sa-

nierung von Peritonealendometriose prämenstruell ergab nach 2 Jahren mit 15 % doppelt so hohe Rezidivraten als wenn der Eingriff postmenstruell durchgeführt wurde. Als ursächlich werden noch nicht abgeheilte operativ erzeugte Peritonealdefekte zum Zeitpunkt der nachfolgenden Menstruation angesehen [36].

Therapieziele: Schmerzbesitzung und/oder Schwangerschaft

Die härtesten Daten für den therapeutischen Wert der endoskopischen Sanierung bei **Schmerzpatientinnen** – auch bei geringgradiger Endometriose – liefern die Untersuchungen von Sutton et al. [37]. Prospektiv doppelblind (Scheinoperation!) konnte gezeigt werden, dass nach mehr als 6 Monaten in der Therapiegruppe die Schmerzsymptome in 63 % gebessert waren, während nach einer Placebooperation nur 23 % der Frauen über eine Linderung berichteten. Das bedeutet aber auch, dass einem Drittel der Frauen durch die Operation nicht geholfen wurde und medikamentöse adjuvante Therapien von entscheidender Bedeutung sind, um die Ergebnisse zu verbessern und die Rezidivraten zu senken.

Die Effektivität der chirurgischen Endometriosetherapie lässt sich gut am **Sterilitätskollektiv** vergleichen, da das Behandlungsziel Schwangerschaft objektiver ist, als die subjektive Beurteilung der Schmerzbesserung. Bei situsgerechtem Einsatz der verschiedenen Schneide- und Koagulationstechniken sind laparoskopische Behandlungsergebnisse in allen Stadien, mit denen der Mikrochirurgie per Laparotomie vergleichbar oder diesen sogar überlegen [38]. Für diese älteren Studien gilt der methodische Einwand der fehlenden Randomisierung und der retrospektiven Analyse. Nur 2 Untersuchungen sind prospektiv randomisiert durchgeführt worden und diese kommen zu kontroversen Ergebnissen. Nach der Multicenter-Studie aus Kanada [39] verbessert die Endometriose-Operation die Schwangerschaftsraten signifikant im Vergleich zu reinen diagnostischen Laparoskopie (31 % vs. 18 %), was aber von einer italienischen Arbeitsgruppe [40] nicht belegt werden konnte (20 % vs. 22 %). Auch aktuelle Publikationen sind methodisch nicht besser, da es sowohl bei Sterilitätspatientinnen als auch bei Schmerzpatientinnen schwierig ist, einen Kontrollarm mit Pla-

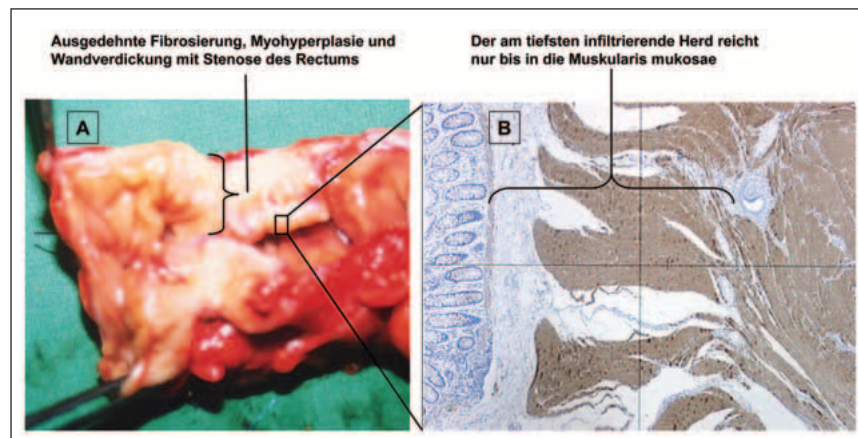


Abbildung 5: Tief infiltrierende Rektumendometriose. (A): Operationspräparat, (B): histologischer Befund, der zeigt, dass auch bei so ausgedehntem Befund die Mukosa intakt ist und eine Koloskopie die Diagnose nicht sichern kann.

cebooperation zu realisieren. Ein weiteres Problem ist die Qualität der Operateure. Es bleibt offen, ob die publizierten Daten, die in Zentren erhoben wurden, in der Routineversorgung zu erzielen sind. Die Art der endoskopischen Entfernungsmethode scheint allerdings keine Rolle zu spielen [41]. Neuere Daten deuten darauf hin, dass die Sekundärschäden wie Adhäsionen relevanter sind als die Endometrioseherde selbst. So berichten Maruyama et al. [42] über 41,8 % Schwangerschaften innerhalb von 18 Monaten nach operativer Sanierung bei Endometriose ohne Adhäsionen und nur 13,27 % bei Endometriose und Adhäsionen an beiden Adnexen.

Individuelle Operationskonzepte

Unter Einbeziehung der persönlichen Situation der Frau und unter Berücksichtigung der Beschwerdesymptomatik muss eine individuelle Behandlungsstrategie entwickelt werden, die neben der akuten Pathologie auch die Chronizität der Erkrankung berücksichtigt und die für die verschiedenen Endometrioseformen unterschiedlich ist. Die Peritonealendometriose stellt den Operateur vor besondere Schwierigkeiten, da ihr Erscheinungsbild variiert und man auch die atypischen Befunde kennen und erkennen muss (s. o.). Ferner erfordert eine diffuse Aussaat der Endometrioseherde und ihr Wachstum auch unter Adhäsionen ein subtiles und geduldiges Arbeiten. Das Risiko der unvollständigen Operation ist hoch und viele Rezidive sind wahrscheinlich durch persistierende, weiterhin aktive Herde ausgelöst.

Besteht bei Verdacht auf Ovarialendometriose eine Operationsindikation we-

gen der Beschwerden und zur Abklärung einer unklaren Adnexvergrößerung, so ist die Notwendigkeit der histologischen Diagnose unumstritten, da in bis zu 1/4 der Fälle alte eingeblutete Corpus luteum-Zysten oder Follikelzysten makroskopisch das Bild der typischen „Schokoladenzyste“ ergeben. Funktionszysten bedürfen weder einer chirurgischen noch einer medikamentösen Therapie. Die komplette Exzision des Endometriums unter Schonung des gesunden Restovars ist die effektivste Methode. Erfahrene Operateure sind gefragt, da bei der Ausschälung von Endometriosezysten im Gegensatz zu anderen benignen Zysten des Ovars immer gesundes Gewebe mitreseziert und der Follikelapparat reduziert wird. Abfall der AMH-Werte, reduzierte Fertilität – auch in IVF-Programmen – und im Extremfall prämenopausale Menopause sind berichtet worden. Widersprüchliche Daten gibt es hinsichtlich einer präoperativen Behandlung mit GnRH-Agonisten während einer postoperativen Nachbehandlung das Rezidivrisiko reduziert [43]. Zur Gruppe der tief infiltrierenden Endometriosen (TIE) gehören Endometrioseformen, die subperitoneal tumorös wachsen. Bevorzugt werden Septum rectovaginale, Parametrien und Paraproktien, Rektum (Abb. 5) und Sigma aber auch höher gelegene Darmabschnitte befallen sowie die Beckenwand mit konsekutiver Ummauerung des Ureters. Aufgrund ihres hohen Anteils an Fibrose und Muskelzellen reagieren diese nodulär wachsenden Herde auf medikamentöse Maßnahmen nur schlecht. Die Implantate bleiben vital und bald nach Beendigung der Medikation kommt es zu erneutem Progress. Deshalb kommt der Operation die zen-

trale Bedeutung in der Behandlung solcher Befunde zu; alternativ ist nur in Sonderfällen eine medikamentöse Dauerbehandlung zu diskutieren. Bei fehlenden Symptomen kann ein gut kontrollierbarer Darmbefund, der keine Stenose verursacht, auch nur beobachtet werden; erst Progress oder Symptomatik sind Therapieindikationen.

Die komplette Exzision der Endometrioseherde und ihrer Sekundärschäden unter Erhalt der Organfunktion ist das Behandlungsziel. Bei kleinen Knoten kann der Defekt an Blase oder Darm primär verschlossen werden; bei ausgedehnten tief infiltrierenden Befunden müssen das befallene Darmsegment reseziert und die Kontinuität durch eine Anastomose wieder hergestellt werden. Bei Ureterendometriosen bedeutet dies oft eine Neueinpflanzung durch Psoas-Hitch-Technik. Auch bei fortgeschrittenen Darmendometriosen kann eine komplette Entfernung durch sorgfältige Präparation in der Muskularis gelingen, ohne das Lumen zu eröffnen. Eine muskulo-muskuläre und sero-muskuläre zweischichtige Übernähung ist möglich und eine Resektion mit Anastomose kann oft vermieden werden [44].

Diese Operationsverfahren wurden üblicherweise per Laparotomie durchgeführt; es finden sich aber zunehmend Berichte über endoskopische Techniken, die zeigen, dass bei entsprechendem Training und interdisziplinärer Zusammenarbeit selbst Darmteilresektionen und Stabler-Anastomosen endoskopisch durchgeführt werden können [45]. Der Zugangsweg ist hinsichtlich des Therapieergebnisses und der Lebensqualität der Patientin unerheblich, sofern die Pathologie adäquat entfernt wurde, wie eine prospektiv randomisierte Studie kürzlich zeigte [46].

Ob eine präoperative medikamentöse Behandlung bei Darm- oder Blasenbefall sinnvoll ist, wird kontrovers beurteilt. Dafür spricht, dass das Ausmaß des Operationstraumas reduziert wird und kürzere OP-Zeiten, weniger Blutverlust, Pelviskopie statt Laparotomie möglich sind; dagegen spricht die oft schwierigere Präparation im vermehrt fibrosiertem Gewebe, das Risiko kleinere, regressive nicht mehr palpable Implantate zu übersehen und die insgesamt schlechtere Durchblutung des Operationsgebietes,

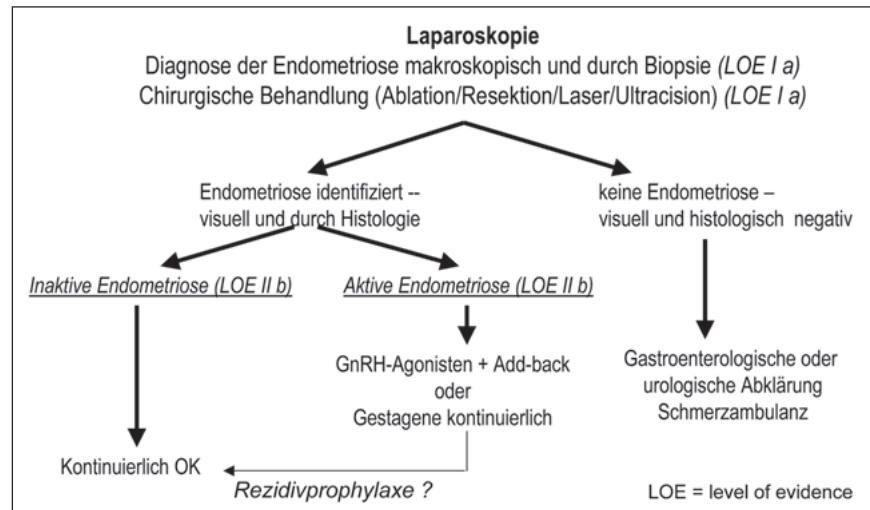


Abbildung 6: Schema des kombinierten Behandlungsprinzips bei endoskopisch diagnostizierter Endometriose, welches individuell modifiziert werden muss.

was Heilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen begünstigt. Ob die Erfolgsraten und Rezidivraten durch den präoperativen Einsatz von z. B. GnRH-Agonisten in Depotform verbessert werden, kann wegen fehlender Nachuntersuchungsdaten nicht gesagt werden.

Diese auf die individuelle Situation eingehenden Behandlungsprinzipien vermeiden einerseits operative Überbehandlungen und sind den Endometriose Typen und dem Progressionsrisiko angepasst. Sie verlangen andererseits vom Operateur umfangreichen diagnostischen Aufwand und exakte Kenntnisse über die unterschiedlichen therapeutischen Optionen: Operation – Medikamente – und Kombination von beiden. Nur so ist es nach dem bisherigen Kenntnisstand möglich, Symptome und Folgeschäden dieser zu Rezidiven neigenden Erkrankung zu beseitigen oder zu lindern (Abb. 6). Dabei ist zu beachten, dass auch in der neueren Literatur umfangreiche kontrollierte Studien fehlen und der langfristige Wert der alleinigen operativen Behandlung bei einer Schmerzpatientin genauso überschätzt wird [47] wie die Verbesserung der Fruchtbarkeit bei Kinderwunschpatientinnen [48].

■ Medikamentöse Therapie

Zwar hat die Grundlagenforschung in vitro und in vivo gezeigt, dass verschiedene immunologische, entzündliche, parakrine und endokrine Faktoren für die Progression einer Endometriose von Bedeutung sind, dennoch beruhen die bisher etablierten medikamentösen

Behandlungen lediglich auf 2 Säulen: (1). Suppression der Ovarfunktion und (2). Verminderung der reaktiven Begleitentzündung. Klinisch erprobt sind Steroidhormone, die in den negativen Feedback des Regelkreises Hypothalamus-Hypophyse-Ovar eingreifen, ohne dass sie selbst oder ihre Metaboliten östrogene Eigenschaften entwickeln (Gestagene, selektive Gestagen-Rezeptormodulatoren) oder aber direkt auf hypophysärer Ebene die Gonadotropin-freisetzung blockierende Stoffe wie die GnRH-Analoga (Agonisten und Antagonisten). Endometriosebedingte Schmerzen lassen sich durch PG-Syntheseinhibitoren beeinflussen; ob dadurch nur die entzündliche Reaktion im befallenen Gewebe unterdrückt wird oder ob auch die Endometrioseherde selbst beeinflusst werden, ist Gegenstand aktueller Forschung, da COX-2-Expression in allen 3 Endometrioseformen nachgewiesen wurde [49]. Da die Endometriose eine chronisch rezidivierende und systemische Erkrankung ist, kann weder eine zeitlich limitierte medikamentöse noch eine operative Therapie vor Rezidiven schützen, es sei denn Kastration oder Dauermedikation führen zum permanenten Östrogenentzug. Dies ist für die Beratung der Patientin und die Entscheidung über den Therapieplan wichtig. Wiederholte, intermittierende oder auch langdauernde, kontinuierliche medikamentöse Therapien sind deshalb oft notwendig; Es kommt also nicht nur auf die Wirksamkeit einer Substanz hinsichtlich der Endometriose Regression und Schmerzbeseitigung an, sondern Verträglichkeit und individuelle Neben-

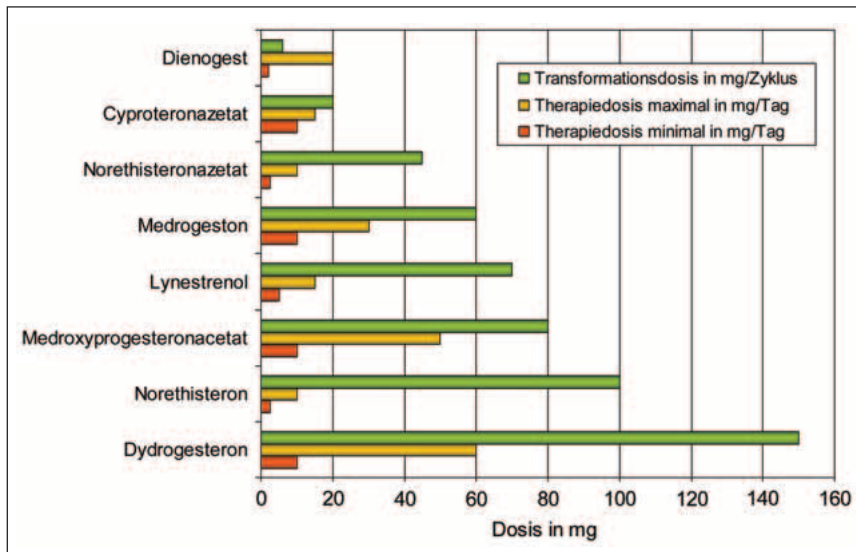


Abbildung 7: Biologische Wirksamkeit verschiedener Gestagen, dargestellt an der Transformationsdosis und anhand der zur Endometriosebehandlung angewendeten Dosierungen.

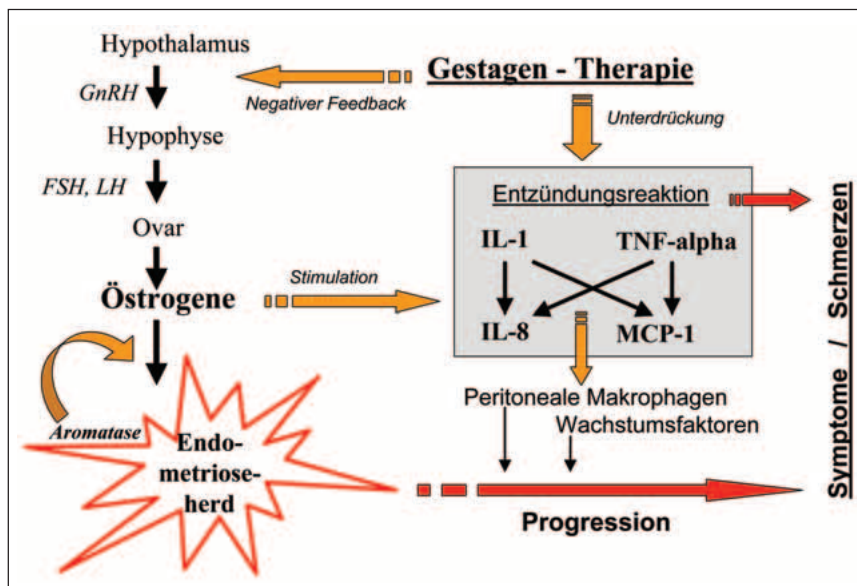


Abbildung 8: Mögliche Wirkmechanismen der Gestagentherapie bei Endometriose.

wirkungen sind für die Praxis relevante Entscheidungskriterien.

Gestagenbehandlung

In der klinischen Routine werden seit Jahrzehnten niedrig dosierte Gestagene – allein oder in Kombination mit niedrig dosierten Östrogenen – erfolgreich angewendet, auch wenn die wissenschaftlichen Daten über spezielle Wirkmechanismen der Gestagentherapie bei Endometriose noch lückenhaft sind. Spezifische Enzymsysteme sind in Endometrioseherden im Gegensatz zu uterinem Endometrium – blockiert (z. B. 17β-HSD Typ 2) oder aktiviert (z. B. Aromatase), die Gestagenrezeptorkonzentrationen

sind niedrig und Gestagene reduzieren die Synthese von Gestagenrezeptoren, sodass eine Langzeittherapie die Sensibilität der Implantate auf die therapeutische Substanz weiter vermindert. Man spricht von einem sogenannten Progesteronblock (Abb. 3) in ektopen Herden. Auch frühere Tierexperimente sprechen gegen einen direkten Effekt der Gestagene auf das Implantat. Die alleinige Gestagengabe führte bei kastrierten Tieren mit Endometriose nicht zur Regression der Erkrankung, sondern vitale Implantate persistierten [50].

Die Wahl der Substanz hängt von der subjektiven Verträglichkeit ab, die Do-

sierung richtet sich nach der biologischen Wirksamkeit (Transformationsdosis) am Endometrium. Da eine kontinuierliche Gestagengabe aber zu niedrigen Östrogenspiegeln führt, resultieren häufig Schmier- und Zwischenblutungen, die oft Dosiserhöhung oder Östrogenzugabe auslösen. Sicher ist, dass die endometrioseabhängigen Symptome in bis zu 80 % der Fälle unterdrückt werden können, wobei aber die Rezidivrate nach Absetzen der Medikation hoch ist.

Wirkungsweise der Gestagene

Gestagene sind physiologischerweise die Opponenten der Östrogene. Es gibt eine große Zahl von Substanzen, die entweder Derivate des Progesterons sind (Medroxyprogesteronacetat, Dydrogesteron, u. a.) oder C-19-Nortestosteron-Abkömmlinge (Norethisteron, Lynestrenol, Desogestrel u. a.). Sie unterscheiden sich im Wirkungsprofil und in der Wirkungsintensität auf den Stoffwechsel verschiedener Organsysteme. Die sekretorische Transformation östrogenvorbehandelten Endometriums ist ihr gemeinsamer Nenner, wobei ihre biologische Aktivität unterschiedlich ist, sodass unterschiedliche Substanzmengen für eine suffiziente Transformation benötigt werden (Abb. 7). Neben den eigentlichen gestagenen Wirkungen haben alle synthetischen Gestagene auch andere Partialwirkungen, die sich aus der strukturellen Ähnlichkeit mit anderen Steroiden erklären lassen; so sind für Abkömmlinge des Progesterons östrogene Wirkungen und für Abkömmlinge des Nortestosterons androgene Wirkungen charakteristisch. Gestagene vermindern die Frequenz und erhöhen die Amplitude der GnRH-Pulse und supprimieren über diesen Effekt die Gonadotropinfreisetzung, was zur anovulatorischen Situation mit niedrigen peripheren Östrogen- und Gestagenspiegeln führt. Der Wirkungsmechanismus bei Endometriose ist komplex und soll neben der negativen Rückkopplung auf die zentral gesteuerte Östrogenproduktion der Ovarien auch zur Unterdrückung der lokalen intraperitonealen Begleitentzündung (Abb. 8) und der dadurch verursachten Schmerzen führen. Die erhöhte Makrophagenzahl und -aktivität im Douglassekret [51] werden reduziert. Die Erhöhung von TNF-α im Douglassekret führt – begünstigt durch Östrogeneinfluss – über die Stimulation des nukleären Faktors Kappa-β zur Erhöhung verschiedener

Interleukin als Entzündungsmediatoren [52]. Auch in diesen Stoffwechselweg greifen Gestagene suppressierend ein. Darüber hinaus sollen direkte Veränderungen am Endometrioseimplantat auftreten analog denen, die zur sekretorischen Transformation und Dezidualisierung im Endometrium führen. Morphologische Untersuchungen [53] und In-vitro-Studien [33] legen nahe, dass letzteres nicht zutrifft. Dies stimmt mit klinischen Befunden überein, die zeigen dass nach 6-monatiger Behandlung mit 5 mg Lynestrenol/d bei der nachfolgenden operativen Sanierung in allen Fällen noch vitale Endometriose mikroskopisch nachweisbar war [54]. Die Fragen der histologischen Veränderungen unter Gestagentherapie und der genaue Wirkungsmechanismus dieses seit Jahren eingesetzten Therapieprinzips sind bis heute ungeklärt.

Behandlungsergebnisse bei Endometriose

Orale Gestagenbehandlung in niedriger Dosierung (5–20 mg täglich) wurden als wirksames Behandlungsprinzip bei endometriosebedingten Symptomen beschrieben. Die subjektiven Erfolgsraten in der Literatur schwanken zwischen 60 % und 94 %. Wegen der kurzen Nachuntersuchungszeiträume liegen nur wenig aussagekräftige Angaben über Rezidivraten vor; diese liegen jedoch langfristig über 50 % [55].

Da in Deutschland nahezu alle für Endometriosebehandlung angewendeten Gestagene vom Markt genommen wurden (z. B. Lynestrenol, Medrogeston, Norethisteronazetat) und der Einsatz von Östrogen-Gestagen-Kombinationen (orale Kontrazeptiva) eine zwar leitlinienkonforme aber „Out of label“-Verordnung ist, kommt dem neu zugelassenen Dienogest in der Dosierung von 2 mg/d eine besondere Bedeutung zu. Unter der täglichen Gabe von 2 mg Dienogest bessern sich die subjektiven endometriosebedingten Beschwerden signifikant, auch wenn Zwischenblutungen häufig sind [56]. Die Östrogenrezeptorkonzentrationen im uterinen Endometrium erreichen nach 3-monatiger Dienogestgabe erst das Niveau der normalen Sekretionsphase und histologisch ließen sich Reifungsverzögerungen und Bilder der späten Proliferationsphase nachweisen. Messungen an Endometrioseherden zeigten einen völlig unter-

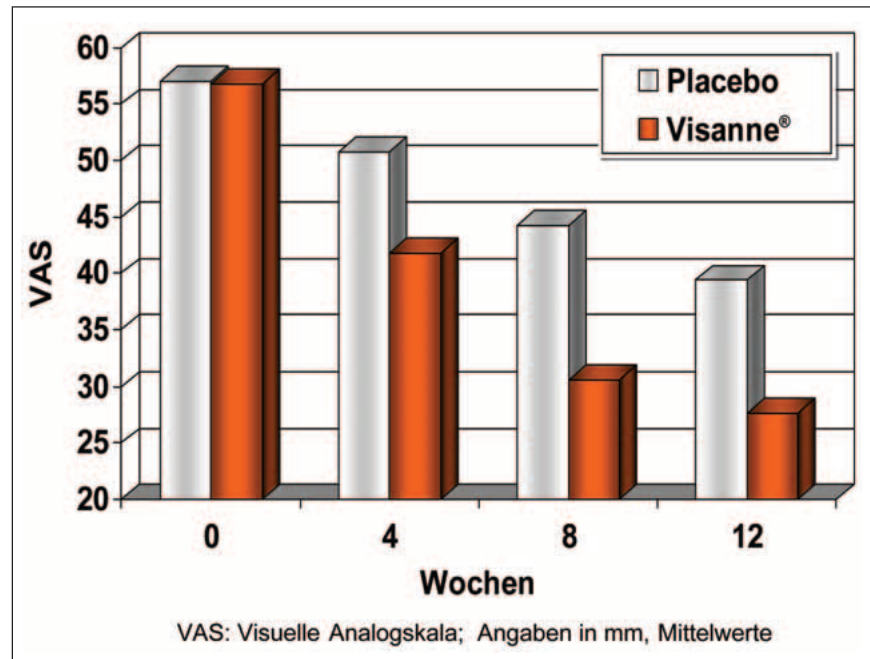


Abbildung 9: Effektivität von 2 mg Dienogest vs. Placebo. Mod. nach [58] mit Genehmigung von Elsevier.

schiedlichen Grad der Regression unter Gestagentherapie und bestätigen so die unterschiedliche Reaktion offensichtlich infolge der differierenden Rezeptorexpression in ektopen Herden. Prospektiv randomisierte Untersuchungen mit Dienogest 2 mg täglich zeigen im Vergleich zum Leuprorelin [57] gleiche Wirksamkeit auf die Symptomatik und im Vergleich zum Placebo (Abb. 9) eindeutige Überlegenheit [58]. Die Schwangerschaftsraten nach Behandlung mit Medroxyprogesteronazetat, Lynestrenol, Norethisteronazetat oder Dienogest schwanken aufgrund differenter Selektionskriterien in den Studiengruppen zwischen 5 % und 90 % und lassen keine wissenschaftlich gesicherte Aussage zu.

Andere Applikationswege werden ebenfalls erfolgreich angewendet. Depot-Medroxyprogesteronazetat (100–200 mg) unterdrückt die subjektiven, endometriosebedingten Beschwerden effektiv, hat aber als Depot für Monate, unter Umständen für Jahre, einen prolongierten suppressiven Effekt, so es nur für ältere Patientinnen, die keinen Kinderwunsch mehr haben, empfohlen wurde [59].

Die intravaginale kontinuierliche Gestagen-Östrogenapplikation im 3-wöchigen Rhythmus oder die kontinuierliche Gabe des Gestagens über 2 Jahre als subkutanes Implantat sind theoretisch ebenfalls zur symptomatischen Therapie geeignet

und in Einzelfällen auch erfolgreich angewendet worden [60]. Systematische prospektive Untersuchungen fehlen jedoch und der direkte Effekt auf die Endometrioseherde ist unbekannt. Ferner ist die lokale Applikation von Gestagenen durch das intrauterine System, welches täglich 20 µg Levonorgestrel freisetzt, möglich. Suppression des Endometriums, Reduktion der apoptotischen Prozesse sowie antiinflammatorische Effekte wurden nachgewiesen [61]. Endometriosebedingte Beschwerden bei Adenomyosis oder rektovaginaler Endometriose wie Dysmenorrhoe und Dyspareunie werden vermindert. Neben hohen lokalen Gestagenkonzentrationen in utero spielen offensichtlich die niedrigen systemischen Konzentrationen des Levonorgestrel ebenfalls eine relevante Rolle. So werden die positiven Wirkungen auf peritoneale Endometrioseformen erklärt [62] und auch die Ovulationshemmung bei 85 % der Anwenderinnen – zumindest in den ersten Monaten nach der Einlage – belegen systemische Effekte. Vorteilhaft ist die 5-jährige Liegedauer, wobei jedoch die Wirksamkeit auf Endometriosebeschwerden nach 12–18 Monaten nachzulassen scheint, nachteilig die Schmier- und Zwischenblutungen in den ersten 6 Monaten, bis sich die Wirksamkeit voll entfaltet hat. Für die Praxis ist der Hinweis wichtig, dass in Deutschland all diese sinnvollen Applikationsmodi „Out of label“-Verordnungen sind.

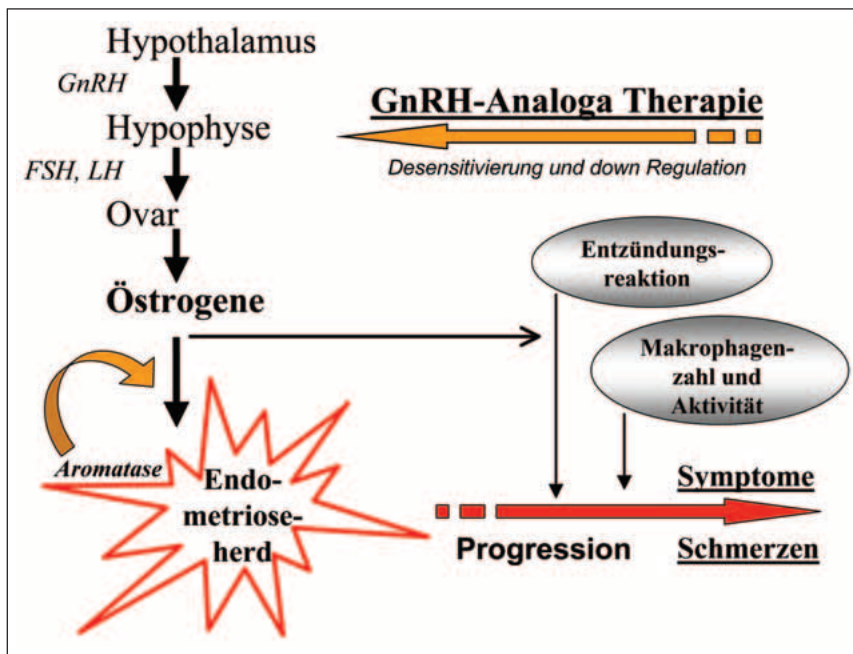


Abbildung 10: Wirkungsmechanismus der GnRH-Agonisten durch Desensitivierung der Hypophyse kommt es zu einer pseudomenopausalen Situation.

GnRH-Analoga-Behandlung

Unter GnRH-Analoga verstehen wir Agonisten und Antagonisten des natürlichen LH-RH. Sie wirken direkt auf das Hypophysen-Hypothalamus-System. Während die Antagonisten in der Onkologie und partiell in der Reproduktionsmedizin eingesetzt werden, haben sich die GnRH-Agonisten in der Endometriosebehandlung trotz ihres anfänglichen Stimulationseffektes durchgesetzt. Eine Regression und Atrophie der Endometrioseherde ohne relevante Stoffwechselnebenwirkungen wird durch reversible medikamentöse ovarielle Suppression, bedingt durch Desensitivierung der Hypophyse, erreicht (Abb. 10). Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihrer subjektiven und objektiven Erfolgsraten [63]. Depotpräparate werden wegen besserer Compliance und sicherer Suppression im praktischen Alltag bevorzugt. Die Nebenwirkungen liegen vor allem im hypoöstrogenen Bereich und sind den Beschwerden des Klimakteriums vergleichbar. Die Behandlungsdauer ist trotz guter Verträglichkeit auf 6 Monate limitiert, da – ähnlich wie in der Laktationsperiode – durch die hypoöstrogene Situation eine reversible Demineralisierung des Knochens verursacht wird, die mit großen individuellen Schwankungen im Mittel 4–6 % beträgt. Um dies zu reduzieren ohne den Therapieeffekt zu minimieren, wurde eine so genannten

„Add-back“-Therapie [64] mit niedrig dosierten Östrogenen oder Gestagenen eingeführt. Bei zu hoch dosierter „Add-back“-Behandlung oder bei zyklischer Gabe wird der therapeutische Effekt der GnRH-Agonisten verständlicherweise reduziert oder aufgehoben.

GnRH-Analoga sind im Vergleich zu Gestagenen hinsichtlich der Regression der Endometrioseimplantate effektiver, was durch prospektiv randomisierte Untersuchungen gezeigt wurde [65] und mindestens so wirksam in der Reduktion der Beschwerden, was durch eine umfassende Cochrane-Analyse [66] untermauert wird. Wichtig ist der Hinweis, dass die vielfach eingesetzten – weil preiswerten – kombinierten oralen Kontrazeptiva hinsichtlich ihrer Effektivität den GnRH-Analoga unterlegen sind [67]. Die verschiedenen, auf dem Markt befindlichen GnRH-Agonisten sind ähnlich effektiv hinsichtlich Schmerzreduktion und Endometriose Regression, wie eine Übersichtsarbeit von Shaw et al. [68] zeigte. Allerdings haben noch 50 % der Patientinnen nach 6-monatiger Therapie narbige Restherde, die noch vitale endometriale Drüsen und Stroma enthalten [53, 69], was erklärt, dass auch nach dieser potenten Behandlung persistierende Erkrankungen erneut symptomatisch werden und Rezidive nur eine Frage der Zeit sind.

Antientzündliche Behandlung

Um der Entstehung eines chronischen Schmerzsyndroms als selbstständige Krankheit entgegenzuwirken, sollten schmerztherapeutische Konzepte schon parallel oder direkt in den Behandlungsplan mit integriert werden. Die Synthese von COX-2 im normalen Endometrium, in Endometriose und Adenomyosis ist nachgewiesen [70], wobei Frauen mit Endometriose eine Überexpression aufweisen. Dies erklärt die hohen Konzentrationen in Endometrioseherden und im Douglasssekret [71]. Neben proliferationssteigernden und entzündlichen Effekten verursachen spezielle Prostaglandine über Vasokonstriktion, Ischämie und Zellnekrose Krämpfe und Gewebeschmerzen. Nichtsteroidale antientzündliche Medikamente (Aspirin®, Ibuprofen®, Voltaren®) hemmen unspezifisch die Cyclooxygenaseaktivität und reduzieren so die Prostaglandinsynthese. So erklärt sich der klinisch unterschiedliche Erfolg bei endometriosebedingten Unterbauchschmerzen [72]. Die vor einigen Jahren entwickelten spezifischen COX-2-Inhibitoren blockieren die intrazelluläre COX-2-Aktivität und haben weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. Sie sind bisher bei Endometriose nicht zugelassen und ihr Einsatz sollte zunächst in Studien untersucht werden, da über eventuelle teratogene Effekte bisher keine genauen Daten vorliegen [73]. Da alle Präparate bis auf Etoricoxib (Arcoxia®) wegen kardialer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurden, wird man sich in der Praxis weiterhin mit den nicht selektiven Präparaten begnügen müssen.

Sollte sich durch diese Substanzen in Kombination mit kombinierten oralen Kontrazeptiva oder Gestagenen keine ausreichende Schmerzlinderung erzielen lassen, sind zusätzlich retardierte Opioide der WHO-Stufen II und III einzusetzen. Begleitend zur medikamentösen Schmerztherapie sollten die Frauen in Coping-Seminaren Schmerzbewältigungsstrategien erlernen. Physikalische Maßnahmen wie Bäder und lokale Wärmeanwendungen sowie Entspannungsübungen sind eine sinnvolle Ergänzung des Behandlungskonzeptes. Wichtig ist dabei, dass es der Patientin mit therapeutischer Hilfe zunehmend gelingt, den Schmerz nicht zum dominierenden Mittelpunkt ihres Lebens werden zu lassen.

Empfehlungen für die Praxis

Schmerzpatientinnen

Zwar ist die operative Beseitigung der Endometriose die Primärbehandlung, aber in Abhängigkeit von Stadium, Lokalisation und Typ der Erkrankung wurden Rezidivraten nach endoskopischer Chirurgie zwischen 25 % und 70 % innerhalb von 5 Jahren berichtet. Die Qualität der Operateure und das Timing des Eingriffs innerhalb des Menstruationszyklus tragen zu diesem Problem bei [36]. Der adjuvante Einsatz von GnRH-Agonisten reduziert die Rezidivraten und verlängert das rezidivfreie Intervall signifikant [74]. Eine nur 3-monatige Behandlungsdauer kann hinsichtlich Schmerzreduktion genau so effektiv sein wie, aber das rezidivfreie Intervall ist signifikant länger, wenn die Suppressionsphase 6 Monate dauert. Der klinische Nutzen einer zusätzlichen medikamentösen Therapie mag speziell bei Schmerzpatientinnen mit aktiver Peritonealendometriose relevant sein. Im Gegensatz zur weit verbreiteten Anwendung oraler Kontrazeptiva in der Behandlung von Endometriosebeschwerden zeigte eine prospektiv randomisierte Studie [75], dass ihr postoperative Einsatz nicht so effektiv ist wie die Gabe von GnRH-Agonisten, allerdings auch nicht so teuer und mit einem differenten Nebenwirkungsspektrum. Man muss abwägen, ob man diese Präparate nach der adjuvanten Behandlung additiv einsetzt, um das rezidivfreie Intervall weiter zu verlängern.

Möglichkeiten der Langzeitbehandlung
Problemfälle sind oft ausgedehnte und/oder progrediente Endometrioseerkrankungen und tief infiltrierenden Formen. Schon der primäre Eingriff ist oft technisch schwierig und stellt den Operateur vor mannigfache Probleme. Das gilt erst recht für die Rezidivsituation. Da erhebliche Fibrosierungen und Myohyperplasie zu tumorösen Veränderungen führen sind aufwendige Resektionen notwendig, mit dem Problem der unvollständigen Entfernung und dem Risiko von intra- und postoperativen Komplikationen. Da auch bei dieser Wachstumsform Besserung der Beschwerden durch verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, wie orale Kontrazeptiva und Gestagengabe, GnRH-Analoga in Depotform, physikalische Maßnahmen oder Homöopathie sowie durch intrauterine Gestagenfreisetzung zu erreichen ist, stehen unter

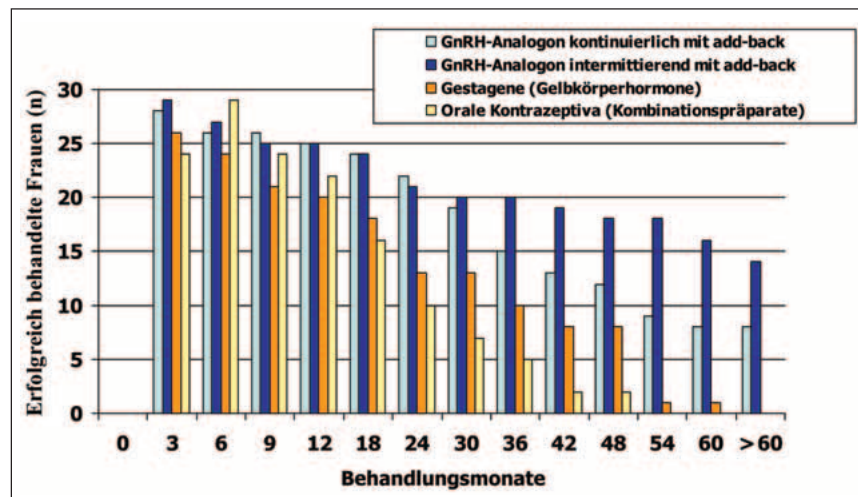


Abbildung 11: Ergebnisse verschiedener Langzeitbehandlungen bei Rezidivendometriose. Mod. nach [76].

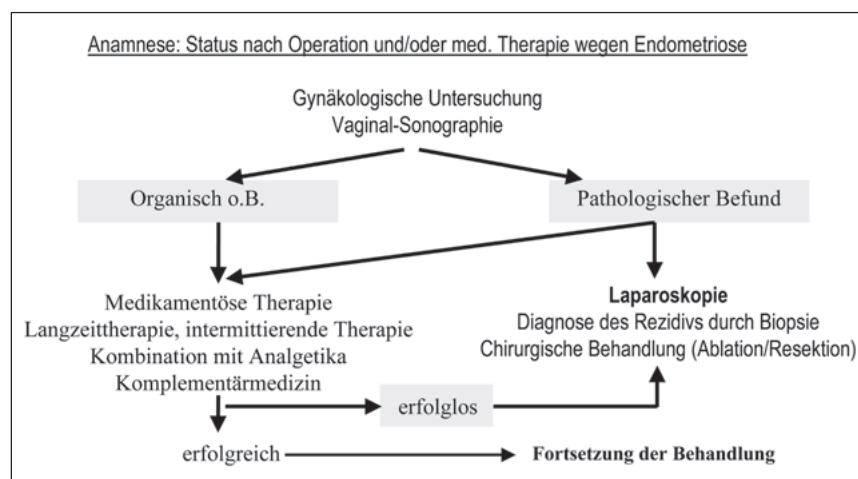


Abbildung 12: Schema der Behandlungsoptionen bei Rezidivkrankung.

Berücksichtigung der Chronizität der Erkrankung neben der chirurgischen Sanierung auch dauerhafte oder intermittierende Applikation dieser Substanzen zur Diskussion (Abb. 11). Gerade durch die Möglichkeit Nebenwirkungen durch „Add-back“-Medikation zu reduzieren, gewinnen die GnRH-Analoga auch für die Langzeitbehandlung als sehr effektives Therapeutikum an Bedeutung [77]. Eine zunehmende Reduktion der Schmerzsymptomatik durch Langzeitgabe von Dienogest konnte für die Dauer von 15 Monaten nachgewiesen werden [78].

Rezidivsituation

Klagt die Patientin über Rezidivbeschwerden und/oder Rezidivbefunde, kann man erneut eine operative Behandlung oder wiederholte medikamentöse Therapiephasen oder eine Kombination aus beidem anbieten (Abb. 12). Da En-

dometriose eine chronische Erkrankung ist, muss in dieser Situation ein therapeutisches Vorgehen mit der Patientin abgesprochen werden, welches für die Frau akzeptabel ist, möglichst wenig Nebenwirkungen hat, kosteneffektiv ist und vor allem von der Patientin selbst nach entsprechender Information und Aufklärung gewünscht wird. Wiederholte Operationen sind zwar nicht immer vermeidbar, jedoch sollte ein medikamentöses Behandlungskonzept primär und unbedingt nach erneuter Operation festgelegt werden. Das Spektrum der Möglichkeiten ist im vorigen Absatz aufgezählt. Gestagene als Dauermedikation oder orale Kontrazeptiva kontinuierlich werden wegen der Kosten oft primär als symptomatische Behandlung eingesetzt. Reicht dies nicht, so sind GnRH-Agonisten auch bei wiederholtem Einsatz bei Rezidivkrankungen wirksam und mit „Add-back“-Medika-

tion auch nebenwirkungsarm. Ein anderer Weg besteht in der Titration des „therapeutischen Östrogenfensters“ in dem niedrig dosierte GnRH-Analoga eingesetzt werden [79], oder auch darin, dass intermittierend 3-monatige Behandlungs-episoden mit einem GnRH-Agonisten und einer niedrig dosierten kontinuierlich kombinierten Östrogen/Gestagen „Add-back“-Medikation durchgeführt werden. Dies ist eine kosteneffektive und von den Patientinnen gut tolerierte Behandlungsform. Ob man solche Langzeitbehandlungen nach 2–3 Jahren bei Beschwerdefreiheit absetzen kann und ob danach ein orales Kontrazeptivum im Langzyklus ausreicht ist unklar, da keine Daten vorliegen.

Empfehlung zur endometriosebedingten Sterilität

Das Management der Sterilitätspatientin, die unter einer chronisch rezidivierenden Endometriose leidet, bleibt kontrovers. In schweren Fällen mit exzessiver Endometriose verursachen Organschäden und Adhäsionen eine mechanische Sterilität; bei geringer und mäßiggradiger Endometriose jedoch kann die Erkrankung mit funktioneller Sterilität assoziiert sein oder sie kann einen bedeutungslosen Nebenfund darstellen. Medikamentöse Therapien allein verbessern die Fruchtbarkeit nicht. Eine vor einigen Jahren durchgeführte Cochrane-Analyse [80] zeigte deutlich, dass die Suppression der Ovarfunktion bei minimaler und milder Endometriose die Sterilität nicht beeinflusst. Es ist zu beachten, dass diese Aussage auf Studien mit

geringen Fallzahlen basiert. Es fehlen internationale Multi-Centerstudien, um relevante Fallzahlen zu erzielen und die Aussagen wirklich wissenschaftlich zu sichern.

Downregulation mit GnRH-Agonisten vor der Stimulationsphase in IVF-Protokollen verhindert den vorzeitigen LH-Gipfel, führt zu mehr Eizellen und verbessert die Schwangerschaftsraten im Vergleich zu Therapieprotokollen, bei denen kein GnRH-Agonist eingesetzt wurde [81]. Der positive Effekt der GnRH-Agonisten, die, unabhängig vom Endometriosestadium, bis zu 6 Monate vor einem IVF-Zyklus eingesetzt werden (ultralanges Protokoll), muss sorgfältig im Einzelfall diskutiert werden. Speziell bei älteren Patientinnen kann die prolongierte Suppression keine sinnvolle Therapieoption sein, da bei altersbedingter geringerer ovarieller Reserve die nachfolgende Stimulation erschwert sein kann [82]. Gleiches gilt für Frauen, die wiederholt oder an bilateralen Ovarendometriomen operiert wurden. Es gibt bisher keinen Konsens in der Literatur, wie lange im Ultralang-Protokoll die GnRH-Medikation durchzuführen ist.

Im Falle einer geringgradigen Peritonealendometriose – insbesondere wenn makroskopische und mikroskopische Aspekte für inaktive Implantate sprechen – sollte Endometriose nicht als Sterilitätsfaktor in die therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden. Wenn andere Sterilitätsfaktoren ausge-

schlossen oder therapeutisch erfolgreich korrigiert wurden und die Stimulation der Ovarien nicht innerhalb von 6 bis maximal 12 Zyklen zu einer Schwangerschaft führt, kann die Endometriose als Sterilitätsursache akzeptiert werden und die Erkrankung sollte behandelt werden. In dieser Situation ist die endoskopische Exzision oder Vaporisation jedes einzelnen Herdes empfehlenswert, da zumindest durch eine prospektiv randomisierte Studie eine Verbesserung der Schwangerschaftsraten gezeigt werden konnte [39].

In fortgeschrittenen Stadien muss durch endoskopische Chirurgie eine Resektion der Implantate und Zysten erfolgen und die Reproduktionsorgane müssen mikrochirurgisch möglichst funktionsfähig wieder hergestellt werden. Sind ausge dehnte Adhäsiolysen notwendig, ist der chirurgische Eingriff unvollständig oder insuffizient oder wird eine Rezidivoperation nötig, liefert die assistierte Reproduktion die besten Chancen, eine Schwangerschaft zu erzielen, wenn GnRH-Agonisten im Ultralang-Protokoll eingesetzt werden. Die Behandlung mit GnRH-Analoga allein nach dem operativen Eingriff wegen Endometriose verbessert die Fertilitätschancen nicht.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor ist als Referent für die Firmen Bayer, Solvay und Takeda in den vergangenen drei Jahren tätig gewesen.

■ Fazit/Relevanz für die Praxis

Diese Übersicht von operativer Therapie und medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gibt Handlungsempfehlungen, die sich an wissenschaftlicher Literatur und den deutschen und europäischen (ESHRE) Leitlinien orientieren. Einerseits ist operative Exzellenz erforderlich, um die oft schwierigen Eingriffe bei Endometriose endoskopisch suffizient durchzuführen und um die Grenzen der operativen Optionen zu erkennen. Selbst geschulte und erfahrene Operateure erzielen endoskopisch nur Teilerfolge und die Rezidivproblematik erfordert eine geeignete Medikation u. U. über lange Zeiträume. Deshalb sind exakte Kenntnisse über die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen der zur Verfügung stehenden Medikamente nötig, um diese gezielt oder auch in Kombination einzusetzen. Während in der Schmerzbehandlung nichtsteroidale Entzündungshemmer, orale Kontrazeptiva und viele Gestagene sich empirisch bewährt haben, sind GnRH-Agonisten mit „Add-back“-Medikation zur Regression der aktiven Endometriose aktueller Standard und neue Gestagene in geeigneter Dosierung kontinuierlich gegeben eine gleichwertige, preiswertere Option mit anderem Nebenwirkungsspektrum.

Grundsätzlich muss die Patientin immer umfassend aufgeklärt und in den Entscheidungsprozess über die geeignete Therapie mit einbezogen werden. Nur standardisiertes Anwenden von Leitlinien wird dem ärztlichen Handeln nicht gerecht. Da sich in Deutschland, Österreich und der Schweiz ein dichter werdendes Netz von zertifizierten Endometriosezentren bildet [83], sollte man sich nicht scheuen, in besonders schwierigen Fällen erfahrene Kollegen zu konsultieren oder nötigenfalls die Frauen an spezialisierte Zentren zu überweisen, wo Kolleginnen und Kollegen versuchen, eine passende und möglichst effektive Behandlungsstrategie zu entwickeln.

Literatur:

- Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59: 511–5.
- Ebert AD. Endometriose. Walther de Gruyter Verlag, Berlin, 2003.
- Kennedy S. Genetics and endometriosis. In: Tulandi T, Redwine D (eds.) *Endometriosis: Advances and Controversies*. Marcel Dekker, New York, Basel, 2003; 55–66.
- Painter JL, Anderson AC, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nature Genetics* 2010; doi: 10.1038/ng.731.
- Imesch P, Fink D, Fedier A. Romidepsin reduces histone deacetylase activity, induces acetylation of histones, inhibits proliferation, and activates apoptosis in immortalized epithelial endometriotic cells. *Fertil Steril* 2010; 94: 2838–42.
- Holt L, Scholes D, Cushing-Hangen K. Spontaneous and induced abortion and endometriosis risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123 (Suppl 1): 6.
- Ulrich U, Richter O, Wardelmann E, Valters M, Schmutzler R, Sillem M, Possover M, Mallmann P. Endometriose und Malignome. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 239–42.
- Swiersz LM. Role of endometriosis in cancer and tumor development. *Ann NY Acad Sci* 2002; 995: 281–92.
- Ling FW. Randomised controlled trial of depot leuporelide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 51–8.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422–69.
- Meyer R. Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im Allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyositis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol* 1919; 36: 745–50.
- Wolf M, Kiesel L, Götte M. Stammzellen im Endometrium. Potentielle Relevanz für die Pathogenese der Endometriose? *Gyn Endokrinol* 2009; 7: 185–9.
- Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Antiangiogenic therapies in endometriosis. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 133–5.
- Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Hertzberg M, Mall G. Endometriosis: dysfunction and disease of the achimera. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 752–62.
- Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, et al. Uterotubal transport disorders in adenomyosis and endometriosis – a cause for infertility. *BJOG* 2006; 113: 902–8.
- Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38.
- Schweppe KW. Diagnostik und Therapie der Endometriose. *Frauenarzt* 2005; 46: 373–81.
- Balaisch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ord J, Martinez-Roman S, Vanrell JA. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and patient with chronic pelvic pain. *Hum Reprod* 1996; 11: 387–91.
- Schindler AE, Förtig P, Kienle E. Early treatment of endometriosis with GnRH-agonists: impact on time to recurrence. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 123–5.
- Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, Bossuyt PM. The performance of CA 125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101–8.
- Ubaldi F, Wisanto A, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Devroey P. The role of transvaginal ultrasonography in the infertility workup. *Hum Reprod* 1998; 13: 330–3.
- Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin L, Cortez A, Uzai S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004; 232: 379–89.
- Abrao MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 50–4.
- Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 257–63.
- Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 1204–11.
- Daniels J, Gray R, Hills RK, Latte P, Buckley L, Gupta J, Selman T, Adey E, Xiong T, Champaneria R, Lilford R, Khan KS, LUNA Trial Collaboration. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 955–61.
- Agic A, Xu H, Rehbein M, Wölfler MM, Ebert AD, Hornung D. Cognate chemokine receptor 1 messenger ribonucleic acid expression in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 87: 982–4.
- Göretzlehner G. Praxisleitfaden: Langzyklus – Langzeiteinnahme. H.U.F. Verlag, Mülheim/Ruhr, 2005; 21–5.
- Ulrich U. für die Projektgruppe Diagnostik und Therapie der Endometriose. Interdisziplinäre s2k Leitlinie. AWMF 015/045. www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-1-3-endometriose-2010-1.pdf (Zuletzt gesehen: 27.04.2011)
- American Society of Reproductive Medicine: Revised American society of reproductive medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 817–22.
- Schweppe KW. Aktive – inaktive Endometriose – eine prognose- und therapierelevante Differentialdiagnose. *Zentralbl Gynäkol* 1999; 121: 330–5.
- Arndt D, Hinken B, Römer T, Schwesinger G. Immunhistochemische Charakterisierung der Proliferation in Endometrioseherden – Individuelle Therapiestrategien zur Behandlung der Endometriose. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 303.
- Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 413–8.
- Noble NS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174–9.
- Colette S, Lousse JC, Defrère S, et al. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 2133–44.
- Schweppe KW, Ring D. Peritoneal defects and the development of endometriosis in relation to the timing of endoscopic surgery during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2002; 78: 763–6.
- Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N. Prospective, randomised, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 696–700.
- Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 690–5.
- Marcoux S, Maheux R, Berube S, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217–22.
- Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomised trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332–4.
- Tulandi T, Al-Took S. Reproductive outcome after treatment of mild endometriosis with laparoscopic excision and electro coagulation. *Fertil Steril* 1998; 69: 229–31.
- Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Pregnancy rates after laparoscopic treatment differences related to tubal status and presence of endometriosis. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 2000; 45: 89–93.
- Sesti F, Capozzolo T, Pietropoli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy. *Europ J Obstet Reprod Bio* 2009; 147: 72–7.
- Probst W. Darmendometriose – Operative Möglichkeiten und Techniken. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 299–300.
- Keckstein J, Ulrich U, Kandolf O, Wiesinger H, Wustlich M. Die laparoskopische Therapie der Darmendometriose und der Stellenwert der medikamentösen Therapie. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 259–66.
- Darai E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis annals of surgery. *Ann Surg* 2010; 251: 1018–23.
- Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Vignani P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: The other side of the story. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 177–88.
- Vercellini P, Somigliana E, Vignani P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: A pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009; 24: 254–69.
- Bartley J, Mechsner S, Beutler C, Halis G, Lange J, Ebert AD. COX-2-Expression in extragenital Endometrioseläsionen als neuer Therapieansatz. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 252–5.
- DiZerega GS, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. *Fertil Steril* 1980; 33: 649–53.
- Haney AF, Weinberg JB. Reduction of the intraperitoneal inflammation associated with endometriosis by treatment with medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 450–6.
- Horie S, Harada T, Mitsunari M, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2005; 83: 1530–5.
- Schweppe KW. Morphologie und Klinik der Endometriose. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1984.
- Donnez J, Nisolle-Pochet M, Lemaire-Rubbers M, Casanaroux F, Kaufmann Y. Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 239–43.
- Schweppe KW. Stellenwert der Gestagene in der Behandlung endometriosebedingter Beschwerden. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 276–80.
- Seliger E, Kaltwasser P, Schneider F, Rothe K, Röpke F. Behandlung der Endometriose mit Dienogest – Einfluss auf den Rezeptorstatus im Endometrium und vergleichende Bindungsstudien. In: Teichmann AT (Hrsg) *Dienogest – Präklinik und Klinik eines Gestagens*. Verlag de Gruyter, Berlin, New York, 1995; 231.
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuporelide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–41.
- Seitz C, Gerlinger C, Marr J, Schürmann R. A double blind controlled trial investigating the effect of dienogest 2 mg/day for the treatment of endometriosis associated pain. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl): 140.
- Hammond CB, Haney AF. Conservative treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1978; 30: 497.
- Al-Jefout M, Palmer J, Fraser IS. Simultaneous use of a levonorgestrel intrauterine system and an etonogestrel subdermal implant for debilitating adolescent endometriosis. *Aust New Zeal J Obstet Gynecol* 2007; 47: 247–9.
- Vercellini P, Vignani P, Somigliana E. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 2005; 17: 359–65.
- Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progesterone (Levonorgestrel): a 3 year follow up. *Hum Reprod* 2005; 20: 789–93.
- Kiesel L, Kohl C. Medikamentöse Therapie der Endometriose. In: Schweppe KW, Schindler AE, Semm K, Runnebaum B (Hrsg). *Endometriose*. Demeter Verlag, Balingen, 1995.
- Lunenfeld B, Insler V (eds.) *GnRH-Analogues: The State of the Art*. Parthenon Publ., Lancaster, New York, 1996.
- Regidor PA, Regidor M, Ruwe B. Prospective randomised study comparing the GnRH-agonist leuporelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 202–9.
- Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 2003.
- Zupi E, Marconi D, Sbracia M. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004; 82: 1303–8.
- Shaw RW. The role of GnRH analogues in the treatment of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 9–12.
- Ruwe M, Donhuijsen K, Regidor PA. Endometriose: Klinische, histologische und morphometrische Befunde vor und nach Gn-RH-Agonisten-Therapie. *Zentralbl Gynäkol* 1998; 120: 391–8.
- Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Human Reprod* 2001; 16: 561–6.
- De Leon FD, Vijayakumar R, Brown N, Rao CV, Yussmann MA, Schultz G. Peritoneal fluid volume, estrogen, progesterone, prostaglandin, and epidermal growth factor concentrations in patients with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 189–94.
- Kaupilla A, Rönnerberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 379–83.

73. Ebert AD, Bartley J, David M, Schweppe KW. Aromatasehemmer – theoretisches Konzept und bisherige Erfahrungen in der Endometriosetherapie. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 247–51.
74. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III–IV: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 2399–402.
75. Muzii L, Marana R, Caruana P. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomised trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 588–92.
76. Schweppe KW. Long-term continuous, intermittent and recurrent treatment of endometriosis. 7th International Symposium on GnRH-Analogues in Cancer and Human Reproduction. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17 (Suppl 1): 28.
77. Pierce S, Gazvani ChBM, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000; 74: 964–8.
78. Seitz C, Gerlinger C, Faustmann T, Strowitzki T. Safety of dienogest in the long term treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 107.
79. Uemura T, Shirasu K, Katagiri N. Low-dose GnRH agonist therapy for the management of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25: 295–301.
80. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, et al. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2004.
81. Rickes D, Nickel I, Kropf S. Increased pregnancy rates after ultra long postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 757–62.
82. Rickes D, Weiß M, Nickel I. Ovarielle Ansprechbarkeit auf rekombinante Gonadotropine nach ultralanger „Downregulation“ mit GnRH-Analoga. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 306.
83. Schweppe KW, Eber AD, Kiesel L. Endometriosezentren in Deutschland. *Der Gynäkologe* 2010; 43: 233–40.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)