JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

SCHWEPPE KW

Differentialdiagnose und Behandlungsstrategien bei Endometriose: Was tun - wann?

Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (3) (Ausgabe für Österreich), 8-12
Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (3) (Ausgabe für Schweiz), 7-11

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

Differentialdiagnose und Behandlungsstrategien bei Endometriose: Was tun – wann?

K.-W. Schweppe

Da die Schmerzsymptomatik der Endometriose vielfältig ist und keine pathognomonischen Symptome existieren, ist die Differentialdiagnose schwierig. Intensität der Symptome und Schweregrad der Erkrankung korrelieren nicht miteinander, wodurch eine im klinischen Alltag verzögerte Diagnosestellung erklärt wird. Dies ist nur zu verbessern, wenn bei zyklischen, chronischen oder rezidivierenden Unterbauchschmerzen immer differentialdiagnostisch auch an Endometriose gedacht wird! Der makroskopische und histologische Nachweis einer Endometriose allein ist noch keine Indikation zur operativen oder medikamentösen Behandlung. Erst wenn relevante Schmerzsymptomatik, infiltrierendes Wachstum und proliferative Aktivität vorliegen, ist die Endometriose als therapiebedürftige Erkrankung anzusehen. Zur symptomatischen Behandlung eignen sich Analgetika und Prostaglandinsynthese-Inhibitoren sowie Gestagene in niedriger Dosierung; eine Regression wird medikamentös durch potente Suppression der ovariellen Steroidsynthese erreicht, wozu sich hochdosierte Gestagengabe und vor allem GnRH-Agonisten klinisch bewährt haben. Da niedrig differenzierte und autonom proliferierende Endometrioseformen nur durch permanenten Östrogenentzug zu beeinflussen sind, also allein durch Medikamente nicht heilbar sind, ist die organerhaltende operative Endometriosesanierung per Laparoskopie ein zentrales Behandlungsprinzip. Da mikroskopisch kleine Implantate und in tieferen Gewebeschichten wachsende Herde chirurgisch nicht oder nur unvollständig sanierbar sind, muß unter Berücksichtigung der Symptomatik der Patientin, der Aktivität der Endometriose sowie der Relevanz und des Schweregrades der Krankheit ein individueller Therapieplan konzipiert werden, wobei sich oft medikamentöse und operative Maßnahmen ergänzen.

Endometriosis has a wide range of symptoms and no pathognomonic signs. Therefore differential diagnosis is difficult and delay of the correct diagnosis is common. In addition, there is no correlation between severity of symptoms and stage of the disease. In clinical routine, improvement can be achieved only, when endometriosis is considered as differential diagnosis in all cases of lower abdominal pain – cyclical, recurrent, chronic pain. If endometriosis is proven by laparoscopy and biopsy, surgery or medical treatment is not the consequence in all cases. Only when proliferative activity, infiltration of pelvic organs and correlated pain symptoms of the involved organs are present, endometriosis can be considered as a disease, which must be treated – otherwise it is inactive and an accidental finding. Relief of symptoms can be achieved by analgesics or progestins continuously, using low dose treatment schedules. Regression of the implants and endometriotic cysts can be achieved by potent ovarian suppression using GnRH-analogous especially. Because only permanent absence of estrogens can lead to recurrence free results, endometriosis can not be healed by medication alone. Endoscopic surgery with removal of the disease and conservation of the pelvic organs is the central treatment principle. In case of difficulties to remove subperitoneal foci by surgery alone, or in case of persistent microscopic disease of the peritoneum, individual treatment strategies have to be developed using both surgical and medical therapy. The principles for infertile and pain patients are demonstrated. ***J Fertil Reprod 2003; 13 (3): 8–12.***

Die Häufigkeit der Endometriose in der weiblichen Bevölkerung ist unbekannt; aufgrund von Prävalenzraten schätzt man, daß 4–12 % der Frauen in der Reproduktionsphase eine Endometriose entwickeln. Nur in der Hälfte dieser Fälle treten behandlungsbedürftige Symptome (Dysmenorrhoe, Unterleibsschmerzen, Blutungsstörungen) auf, und bei etwa 20 % aller Sterilitätspatientinnen ist die Endometriose funktionell oder mechanisch ein relevanter kausaler Faktor. Dennoch sind Ätiologie und Pathogenese dieser zweithäufigsten, gutartigen, gynäkologischen Erkrankung nicht geklärt, die Diagnose wird zu spät gestellt und die Behandlungen sind durch eine hohe Rezidivrate gekennzeichnet.

Diagnostik

Anamnese mit Schmerzsymptomatik, primäre oder sekundäre Sterilität und der gynäkologische Palpationsbefund können den Verdacht auf das Vorliegen einer Endometriose lenken. Da es keine pathognomischen Symptome gibt, der Schweregrad der Erkrankung und Intensität der Beschwerden nicht miteinander korrelieren und da die Symptome im wesentlichen von der Lokalisation abhängen, ist ein weites Spektrum entzündlicher und tumoröser Erkrankungen differentialdiagnostisch abzugrenzen. Dies erklärt, warum oft zwischen den ersten Endometriosesymptomen und der richtigen Diagnose 6–7 Jahre vergehen und Fehldiagnosen häufig sind. Zur diagnostischen Abklärung ist eine Pelviskopie obligat – mit histologischer Sicherung der visuellen Diagnose. Ferner können so wichtige Informationen über Schweregrad, Lokalisation, makroskopisches Erscheinungsbild und Aktivitätsgrad gewonnen werden, die für die Festlegung eines individuellen, stadiengerechten Therapieplanes relevant sind.

Unterschiedliches makroskopisches Erscheinungsbild

Die Variabilität der Endometriose kommt primär an ihrem Wachstumstyp zum Ausdruck. Wir unterscheiden die klein-

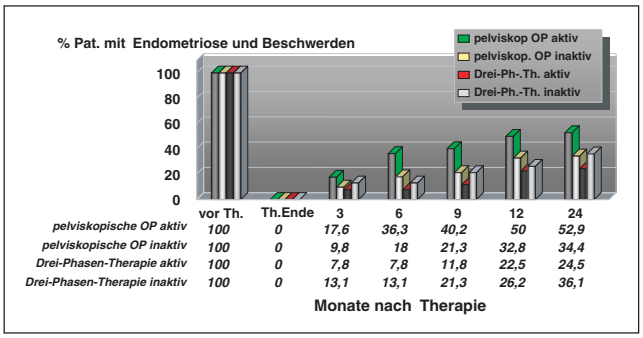

Abbildung 1: Rezidivraten nach operativer und/oder medikamentöser Endometriosetherapie in Abhängigkeit von der Aktivität der Erkrankung.

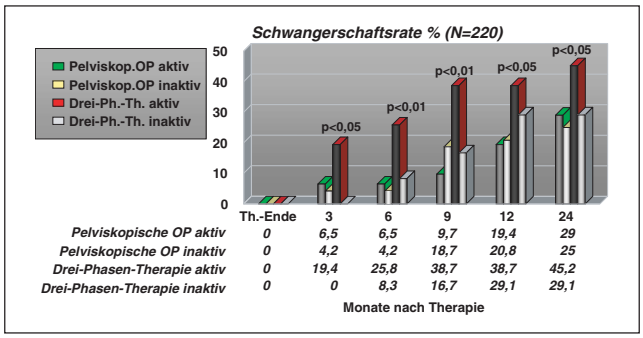

Abbildung 2: Schwangerschaftsraten nach operativer und/oder medikamentöser Endometriosetherapie in Abhängigkeit von der Aktivität.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Karl-Werner Schweppe, Direktor der Frauenklinik Ammerland, Ammerland Klinik GmbH, Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen, Lange Straße 38, D-26655 Westerstede; E-Mail: Schweppe@Ammerland-Klinik.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

herdige diffuse Peritonealendometriose von der zystischen Ovarialendometriose und den tief infiltrierenden, retroperitonealen Formen. Ferner variiert der makroskopische Aspekt der Herde. Bei subtiler Betrachtung *per pelviscopiam* lassen sich noduläre, vesikuläre, polypöse und plaqueartige Formen unterscheiden, die auf unterschiedliche proliferative Aktivität und endokrine Modulation hinweisen sollen [1]. Ferner ist die unterschiedliche Färbung der Herde von gelblich-weiß über rosa, rot, dunkelrot bis blauschwarz und braun ein Hinweis auf Alter, Wachstumsaktivität, Regression oder Inaktivität. Diese Kriterien sind erstmals in der neuen ASRM-Klassifikation [2] berücksichtigt worden, da sie wichtige Faktoren für Therapieentscheidung und Prognose darstellen.

Unterschiedliche mikroskopische Erscheinungsformen

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß das morphologische Spektrum der Endometrioseherde groß ist und von niedriger Differenzierung bis zu hoch differenzierten, dem uterinen Endometrium ähnlichen Implantaten reicht; darüber hinaus werden weitere Enddifferenzierungsstufen des Müller'schen Epithels erreicht [3]. Drüsen in Endometrioseherden ähneln in diesen Fällen der Isthmusschleimhaut, der Zervixschleimhaut (Zervikose) oder der Tubenschleimhaut (Endosalpingeose). Aktive Endometrioseherde zeichnen sich durch Hypervaskularisation, Ödem und entzündliche Zellinfiltrate aus. Sie zeigen in den Drüsen und im Stroma proliferative Aktivität, was sich beispielsweise anhand der Mitoserate sowohl in peritonealen Herden als auch in den Endometrioseinseln der Zystenwände oder der tief infiltrierenden Wachstumsformen zeigen läßt. Sie sind parakrin aktiv, sezernieren Adhäsionsmoleküle, Wachstumsfaktoren sowie Proteasen zur Auflösung der Matrix des umgebenden Bindegewebes und induzieren eine Neoangiogenese. Die Beeinflußbarkeit der Endometrioseimplantate, der Zysten und der nodulären Herde durch ovarielle Steroidhormone variiert ebenso, was sowohl morphologisch als auch biochemisch nachgewiesen wurde [4].

Klinische Relevanz der Aktivität

Bereits 1987 hatte Redwine [5] auf die unterschiedlichen Farbaspekte der Endometrioseherde in Abhängigkeit vom Alter der Implantate (von „jung, aktiv, rot" bis zu „alt, inaktiv, braun") hingewiesen. Konsequent wurde in den folgenden Jahren das makroskopisch unterschiedliche Erscheinungsbild berücksichtigt, um sowohl die Ovarendometriose als auch den peritonealen Befall genauer zu klassifizieren [6], verschiedene Kriterien zur Beurteilung des Aktivitätsgrades wurden vorgeschlagen [7]. In einer prospektiv-randomisierten klinischen Studie prüften wir die Bedeutung dieser unterschiedlich aktiven Endometrioseformen für die praktische medikamentöse und operative Behandlung der Schmerz- und der Sterilitätspatientinnen [8]. In der Gruppe der Schmerzpatientinnen mit aktiver Endometriose war die Rezidivrate signifikant niedriger und das rezidivfreie Intervall signifikant länger nach der kombinierten medikamentös-operativen Therapie im Vergleich zur alleinigen pelviskopischen Sanierung. Bei inaktiver Erscheinungsform der Endometriose ließen sich keine Unterschiede sichern, so daß diese Gruppe von Patientinnen keinen Vorteil durch die 6monatige medikamentöse Behandlung und die Re-Pelviskopie hatten (Abb. 1). Bei den Frauen mit aktiver Endometriose und Sterilität führte die medikamentöse Suppressionstherapie mit dem GnRH-Agonisten sowie die Beseitigung der Residualendometriose und der endometriosebedingten Sekundärschäden durch Second-look-Pelviskopie zu signifikant höheren Schwangerschaftsraten und zum schnelleren Eintritt dieser Schwangerschaften im Vergleich zur primären alleinigen Pelviskopie (Abb. 2). Keine statistischen Unterschiede zeigten sich bei inaktiver Endometriose hinsichtlich der geprüften Behandlungsmodalitäten.

Diese Daten deuten darauf hin, daß die Relevanz einer Endometriose als Schmerzfaktor in den frühen Krankheitsstadien von der proliferativen Aktivität abhängt, während offensichtlich bei fortgeschritteneren Stadien die Organschäden, die Fibrosen und Adhäsionen für die Beschwerden überwiegend verantwortlich sind. Ob eine Endometriose im Stadium I und II ein funktioneller Sterilitätsfaktor ist, hängt offensichtlich ebenfalls von ihrer Aktivität ab. Wie die Aktivität einer Endometriose durch geeignete makroskopische, mikroskopische und biochemische Kriterien ausreichend sicher charakterisiert werden kann, müssen zukünftige Studien zeigen. Die Anwendung makroskopischer und mikroskopischer rein deskriptiver Kriterien ist untersucherabhängig und damit zu unterschiedlich. Untersuchungen an der einheitlich hoch differenzierten Funktionalis des uterinen Endometriums haben gezeigt, daß bereits hier die Variabilität sehr hoch ist [9]. Histochemische Methoden ermöglichen semiquantitative Beurteilungen, noch objektiver sind biochemische Charakteristika der Endometrioseherde selbst oder ihrer Umgebung. Zur Zeit werden Parameter und Methoden erforscht, die reproduzierbarere Daten liefern und die mit einfachen Labormethoden erhoben werden können (Ki67 im Endometrioseherd [10] oder TNF-α im Douglas-Sekret [11]), so daß sie auch für die klinische Routine geeignet sind.

Behandlungsstrategien

Therapieempfehlungen können nicht standardisiert werden, da die individuelle Situation der Patientin, ihr Alter, ihre reproduktiven Erwartungen, ihre Schmerzsymptomatik und eventuell assoziierte gynäkologische Erkrankungen mit berücksichtigt werden müssen (Tab. 1). Aber auch die Endometriose selbst erfordert durch die oben dargestellte topographische und morphologische Vielfalt ein differenziertes Vorgehen. Aus diesen Daten ergibt sich für das praktische Behandlungskonzept die Konsequenz, die Aktivität als relevanten Faktor der Erkrankung für den individuellen Therapieplan zu berücksichtigen. Hervorzuheben ist, daß das Vorliegen einer Endometriose nicht automatisch die Indikation zur Behandlung liefert. In speziellen Situationen sind die Implantate ein bedeutungsloser Nebenbefund, wie z. B. bei pelviskopischen Sterilisationen von beschwerdefreien, fertilen Frauen, wo in ca. 5 % oft inaktive Endometrioseimplantate gefunden werden.

Tabelle 1: Kriterien für einen individuell angepaßten Therapieplan bei Endometriose

Berücksichtigung des Stadiums
• Je fortgeschrittener, desto intensiver (eher operativ)
• Je fortgeschrittener, desto früher und häufiger Rezidive
Berücksichtigung des Alters
• Zeit bis zu Menopause: je jünger, desto früher Rezidive
• Reproduktive Erwartung: Fruchtbarkeit um 50 % reduziert
Berücksichtigung des Wachstumstyps
• Ovarialzysten
• Diffuse peritoneale Implantate
• Tief infiltrierende tumoröse Herde
Berücksichtigung der Aktivität
• Mikroskopie (Histologie, Immunhistochemie)
• Biochemie (im Douglassekret, im Endometrioseherd)

Chirurgische Behandlung

Das Prinzip der konservativen, organerhaltenden Operation bei Endometriose beruht auf einer vollständigen Entfernung der Implantate und Korrektur der Sekundärschäden am inneren Genitale, um die Erkrankung zu sanieren und die Fertilität zu erhalten. In den leichteren Stadien I und II ist dies anläßlich der diagnostischen Pelviskopie das Vorgehen der Wahl. Liegen große Ovarialendometriome, ausgedehnte Verwachsungen und Fibrosierungen mit unübersichtlicher Topographie vor, wird bei entsprechender Ausstattung von erfahrenen Operateuren endoskopisch organerhaltend operiert oder bei „frozen pelvis" auch klassisch *per laparotomiam*, wobei am Ende des Eingriffs wenigstens Uterus und ein Ovar mit korrespondierender, funktionsfähiger Tube vorhanden sein müssen. Bei jungen Frauen und Sterilitätspatientinnen sind mikrochirurgische Operationstechniken anzuwenden. Die präoperative medikamentöse Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten wird von manchen Arbeitsgruppen empfohlen, um die Ausdehnung des Befundes, die operative Traumatisierung und das Risiko von Adhäsionen zu reduzieren. Durch prospektiv-randomisierte Studien ist dies bisher nur für großzystische Ovarialendometriose belegt. In der Literatur schwankt das Rezidivrisiko nach konservativen Operationen je nach Nachuntersuchungszeitraum zwischen 7 % und 31 % [12].

Sichere Rezidivfreiheit ist nur durch Resektion der Endometriose und bilaterale Adnexektomie zu erzielen. Heute ist die radikale operative Sanierung eine *ultima ratio* und nur zu empfehlen, wenn

1) beide Ovarien bis zur Hilusregion von tiefen Endometriomen befallen sind,
2) ausgedehnte Rezidive nach medikamentösen und operativen Therapieversuchen vorliegen – besonders im Stadium IV und Befall von Darm, Blase und Ureter, oder
3) zusätzliche pathologische Befunde einen solchen Eingriff rechtfertigen.

Wissenschaftlich ungeklärt ist das dann auftretende Problem der geeigneten Substitutionstherapie. In der Praxis ist bei prämenopausalen Patientinnen eine Hormonbehandlung mit Gestagenen oder einer niedrig dosierten Östrogen/Gestagen-Kombination angezeigt, da, von Einzelfällen abgesehen, bisher keine Rezidive beobachtet wurden [13]. Ähnlich sollte man sich verhalten, wenn eine Patientin nach konservativer Endometriosetherapie ins Klimakterium kommt und über relevante Ausfallerscheinungen klagt. Ob neue Substanzen wie Tibolon Vorteile bringen, müssen zukünftige Studien zeigen.

Medikamentöse Behandlung

Obwohl verschiedene immunologische, entzündliche und endokrine Faktoren für die Progression einer Endometriose von Bedeutung sind, beruhen alle bisher etablierten medikamentösen Behandlungen auf dem Entzug der ovariellen Östrogene, also auf Suppression der Ovarien. Geeignet sind Steroidhormone, die in das negative Feedback des Regelkreises Hypothalamus-Hypophyse-Ovar eingreifen, ohne daß sie selbst oder ihre Metaboliten östrogene Eigenschaften entwickeln, oder aber die Behandlung direkt auf der hypophysären Ebene die Gonadotropinfreisetzung blokkierender Stoffe, wie die GnRH-Analoga. Endometriosebedingte Schmerzen, die durch Veränderungen des Prostaglandinstoffwechsels am Ort der Erkrankung bedingt sind, lassen sich durch PG-Syntheseinhibitoren beeinflussen, ohne daß die zugrunde liegende Endometriose regressiv verändert wird.

Gestagenbehandlung

Die pathophysiologischen Mechanismen der Gestagenwirkung auf Endometrioseherde sind unklar. Einerseits können in den Implantaten keine oder im Vergleich zum Endometrium nur geringe Konzentrationen von Gestagenrezeptoren nachgewiesen werden [4], so daß nur limitierte direkte Wirkungen auftreten dürften. Während Gestagene im eutopen Endometrium die Aktivität der 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 aktivieren und so zur vermehrten Umwandlung von Östradiol in Östron beitragen, geschieht dies in Endometrioseherden nicht. Im ektopen Endometrium ist ein Defekt dieses Enzyms dafür verantwortlich, sodaß auch während der Lutealphase Östradiol im Überfluß zur Proliferation der Endometriose führt und der opponierende Effekt der Gestagene nicht zum Tragen kommt; andererseits sind Gestagene offensichtlich in der Lage, nach Ovarektomie eine Endometriose stimulierend zu beeinflussen [14].

Orale Gestagenbehandlung in niedriger Dosierung (5–20 mg täglich) wurde als wirksames Behandlungsprinzip bei endometriosebedingten Symptomen beschrieben. Der hypoöstrogene, hypergestagene Zustand verursacht am uterinen Endometrium eine Dezidualisierung, die allerdings in Endometrioseherden nicht oder nur unvollständig erreicht wird. Um aber eine Dezidualisierung mit nachfolgender Nekrose und Resorption überhaupt zu erzielen, muß eine gleichzeitige Östrogenwirkung vorhanden sein. Da eine kontinuierliche Gestagengabe aber zu niedrigen Östrogenspiegeln führt, resultieren häufig Schmier- und Zwischenblutungen, die zur Dosiserhöhung oder Östrogenzugabe zwingen. Sicher ist, daß die endometrioseabhängigen Symptome in bis zu 80 % der Fälle unterdrückt werden können, wobei aber die Rezidivrate hoch ist. Erst durch hochdosierte Gestagenapplikation (z. B. 100 mg MPA/d) werden Behandlungsergebnisse erzielt, die mit der bisherigen Standardmedikation Danazol oder GnRH-Analogon vergleichbar sind [15].

GnRH-Analoga-Behandlung

GnRH-Analoga sind Substanzen, die sich vom natürlichen Dekapeptid durch Änderungen der Aminosäuren in Position 6 und 10 unterscheiden. Die Agonisten wirken wie das GnRH, sind allerdings in ihrer Wirkungsstärke und -dauer bis zu 200mal potenter, da ihr enzymatischer Abbau verzögert ist. Die Antagonisten werden zur Zeit in klinischen Studien erprobt, nachdem sie in der Reproduktionsmedizin bereits angewendet werden. Durch Rezeptorblockade wird die Hypophyse desensitiviert, wodurch die pulsatile LH- und FSH-Sekretion erlischt. Follikelreifung und Ovarfunktion werden unterdrückt, so daß eine reversible, medikamentöse Kastration – eine pseudomenopausale Situation – eintritt. Da Östrogene die Endometriose fördern, stellt dieses Therapieprinzip des isolierten medikamentösen Hypoöstrogenismus eine wirksame Erweiterung des Therapiespektrums dar. Klinische und pelviskopisch kontrollierte Untersuchungen haben gezeigt, daß mit diesen Substanzen die gleichen Erfolge zu erzielen sind wie mit dem bisherigen Standardpräparat [16]. So besserten sich die subjektiven Symptome in 70–90 %; pelviskopisch war eine Regression objektivierbar in 43–87 %, die unkorrigierten Schwangerschaftsraten bei Sterilitätspatientinnen lagen zwischen 23 % und 46 %. Allerdings beträgt die Rezidivrate ähnlich wie bei Danazol bereits im ersten Jahr nach Therapieende 12–18 % (Tab. 2).

Nebenwirkungen beruhen auf dem induzierten Hypoöstrogenismus. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, trok-

kene Vagina mit Dyspareunie und Libidoverlust in unterschiedlicher Häufigkeit und Intensität sind häufig geklagte Symptome. Therapieabbrüche wegen dieser Nebenwirkungen sind allerdings bei entsprechender Information der Patientin über das Behandlungsprinzip eine Seltenheit. Die Unterdrückung der Ovarien bis hin zur postmenopausalen Funktionsruhe birgt allerdings das Risiko einer Demineralisierung des Knochens in sich. Die jährliche Verlustrate kann bei suffizienter Suppression mit Depotapplikationen bis 12 % betragen [22], wodurch die Therapiedauer der GnRH-Agonisten begrenzt wurde. Sowohl die hypoöstrogenen Nebenwirkungen wie auch die Demineralisierung können durch geeignete Add-Back-Medikation – kontinuierliche Gabe niedrig dosierter Östrogene und Gestagene – nahezu vollständig beseitigt werden und ermöglichen neue Perspektiven für den wiederholten Einsatz dieses Therapieprinzips oder sogar Dauerbehandlungen [23].

Gezielter Einsatz in der Praxis: was tun – wann?

Um gewisse praktisch-relevante Entscheidungskriterien für den Einsatz der operativen und medikamentösen Behandlung festzulegen, gruppieren wir die Endometriose-Patientinnen hinsichtlich ihrer Familienplanung und Schmerzsymptomatik:

Patientin mit Kinderwunsch, mit oder ohne Symptomatik
Üblicherweise wird erst im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik zum Ausschluß mechanischer Sterilitätsursachen eine Pelviskopie durchgeführt, wobei sich die Endometriose als Überraschungsdiagnose herausstellt. In dieser Situation muß vor chirurgischer Überbehandlung gewarnt werden. Oft ist die Endometriose nur mit anderen Sterilitätsfaktoren assoziiert und ihre Behandlung verbessert die Chancen auf eine Schwangerschaft nicht [24], vielmehr birgt ein operatives Trauma das Risiko von Narben und Adhäsionen und somit das Risiko zusätzlicher, iatrogener Sterilitätsfaktoren. Sind durch eine umfassende Sterilitätsdiagnostik andere Faktoren ausgeschlossen und handelt es sich nach makroskopischem Aspekt um aktive Implantate, so daß die Endometriose als der einzige Sterilitätsfaktor anzusehen ist, sollte in den leichten Stadien I und II eine pelviskopische Sanierung angestrebt werden. Sprechen die morphologischen Kriterien auch für eine aktive Endometriose, sollte sich besonders bei Frauen < 35 Jahren eine medikamentöse Endometriosetherapie anschließen. Prospektiv-randomisierte Untersuchungen zeigen signifikante Vorteile der Kombinationsbehandlung in dieser Gruppe. Danach sind 6–12 Zyklen abzuwarten, möglichst mit Zyklusmonitoring und, sofern indiziert, Zyklusoptimierung.

Fortgeschrittenere Stadien, wo Endometriosezysten der Ovarien sowie ausgedehnte Verwachsungen und fibrotische Veränderungen am Genitale häufig sind und eindeutig mechanische Sterilitätsursachen darstellen, sollten primär operativ saniert werden. Hier ist eine medikamentöse Vorbehandlung oft sinnvoll. Eine Nachbehandlung nach Mikrochirurgie lehnen wir ab, da auch bei unvollständig sanierter Endometriose innerhalb der ersten 12 bis 18 Monate postoperativ Schwangerschaftsraten von 25 % bis 40 % erzielt wurden. Ist eine mikrochirurgische Rekonstruktion von Ovar und funktionsfähiger Tube nicht möglich, oder kommt es nach mikrochirurgischem Eingriff zum Rezidiv, ist die Indikation zur In-vitro-Fertilisation gegeben, da ein erneuter operativer Eingriff die Schwangerschaftschance kaum verbessert. Eine medikamentöse Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten und Stimulation aus der ovariellen Suppression heraus (Ultra-Long-Protokoll) verbessert die Erfolgsraten der assistierten Reproduktion signifikant [25].

Familienplanung abgeschlossen, relevante Symptome
Vieles spricht für die primär operative Therapie: Die Patientinnen dieser Gruppe sind oft älter als 35 Jahre. Im Stadium I bis III kann die erforderliche diagnostische Pelviskopie therapeutisch erweitert werden, indem durch Koagulation, Vaporisation, Exzision von Implantaten, Adhäsiolyse und Entfernung von fibrotischen Veränderungen die Endometriose und ihre Sekundärschäden beseitigt werden. Regelmäßige gynäkologische Nachsorge ist indiziert, da ein hohes Risiko für Rezidive oder Progredienz von übersehenen, mikroskopisch kleinen Herden besteht, insbesondere dann, wenn die histologische und biochemische Aufarbeitung der Präparate eine aktive, endokrinmodulierte Endometriose ergibt [8]. In solchen Fällen ist eine hormonelle Behandlung indiziert. Primär sollten GnRH-Analoga eingesetzt werden.

Im Stadium IV oder auch schon im Stadium III mit unübersichtlicher Topographie sollte nach unvollständiger pelviskopischer Sanierung für 3 bis 6 Monate medikamentös nachbehandelt werden. Im Stadium IV behandeln wir Frauen unter 45 Jahren konservativ chirurgisch mit medikamentöser Nachbehandlung bei unvollständiger Sanierung oder mit medikamentöser Vorbehandlung bei exzessivem Befall des kleinen Beckens (Blase, Darm, Ureter). Bisher nicht eindeutig geklärt ist die Frage, ob eine medikamentöse Vorbehandlung sinnvoll ist. Bei Frauen nach dem 45. Lebensjahr im Stadium III oder IV, vor allem wenn Rezidiverkrankungen vorliegen, ist eine definitive chirurgische Sanierung unter Mitnahme beider Adnexe die Methode der Wahl.

Junge Frau mit Beschwerden, z. Zt. kein Kinderwunsch
Wenn klinische Beschwerden relevant sind und zur differentialdiagnostischen Abklärung eine Pelviskopie durchgeführt werden muß, sollte in gleicher Narkose eine Minimalendometriose durch Vaporisation oder Thermokoagulation saniert werden. Hierbei muß das Peritoneum lupenoptisch abgesucht werden, wobei besonders auf atypische Erscheinungsformen und aktive Implantate geachtet werden muß. In den fortgeschritteneren Stadien III und IV ist primär eine 3–6monatige medikamentöse Therapie indiziert, um Trauma, Risiken und Sekundärschäden ausgedehnter chirurgischer Sanierungen zu vermeiden. Wegen der unterschiedlichen Ansprechbarkeit der Herde sollte sich aber in fortgeschrittenen Fällen eine Second-look-

Tabelle 2: Therapieergebnisse bei Endometriose mit GnRH-Agonisten in unterschiedlicher Applikationsform (nb = nicht berichtet)

Autor	Jahr	Substanz	Subj. Erfolg (%)	Objekt. Erfolg (%)	Gradivität (%)	Rezidivrate (%)
Henzl u. Mitarb. [17]	1988	Narfarelin	79	79	39	23
Shaw [18]	1990	Goserelin	80	93	nb	nb
Raitz v. Frentz u. Schweppe [19]	1990	Buserelin	85	69	35	12
Zorn u. Mitarb. [20]	1990	Triptorelin	87	68	nb	18
BRD-Studie [21]	1991	Leuprorelin	90	84	nb	nb

Pelviskopie anschließen, um Residualbefunde zu sanieren (Drei-Phasen-Therapie). Im Stadium IV mit ausgedehnten Sekundärschäden sollte der mikrochirurgischen Sanierung primär der Vorzug gegeben werden – möglicherweise nach medikamentöser Vorbehandlung. Die junge Frau ist über Rezidivproblematik und reduzierte Fertilität aufzuklären. Regelmäßige Nachsorge mit Palpation und Sonographie des inneren Genitales ist erforderlich. Ob zur Rezidivprophylaxe orale Kontrazeptiva vom Kombinationstyp, deren Gestagen eine niedrige Transformationsdosis hat, geeignet sind, wird kontrovers diskutiert, scheint aber theoretisch sinnvoll.

Diese auf die individuelle Situation der Patientin eingehenden Behandlungsprinzipien vermeiden einerseits operative und/oder medikamentöse Überbehandlungen und verlangen andererseits vom Therapeuten umfangreichen diagnostischen Aufwand und exakte Kenntnisse über die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der zur Verfügung stehenden Medikamente. Nur so ist es nach dem bisherigen Kenntnisstand möglich, Symptome und Folgeschäden dieser chronisch rezidivierenden Erkrankung zu beseitigen oder zu lindern.

Literatur:

1. Brosens IA, Cornillie FJ. Peritoneal endometriosis. Morphological basis of the laparoscopic diagnosis. Contr Gynecol Obstet 1987; 16: 125–31.
2. American Fertility Society. Management of endometriosis in the presence of pelvic pain. Fertil Steril 1993; 60: 952–8.
3. Schweppe K-W, Assmann G. Changes of plasma lipids and lipoprotein levels durdanazol treatment for endometriosis. Horm Metab Res 1984; 16: 593–7.
4. Kauppila A, Rönnberg L, Vihko R. Steroidrezeptoren in endometriotischem Gewebe. Endometriose 1986; 4: 56–60.
5. Redwine D.B. Age related evolution in colour appearance of endometriosis. Fertil Steril 1987; 48: 1062-3.
6. Brosens I, Puttemans P, Deprest J. Appearance of endometriosis. Baillieres Clin Obstet Gynecol 1993; 7: 741–57.
7. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997; 68: 585–96.
8. Schweppe, K-W. Aktive – inaktive Endometriose – eine prognose- und therapierelevante Differentialdiagnose. Zentralbl Gynäkol 1999; 121: 330–5.
9. Hendrickson M.K., Kempson K.L. Surgical pathology of the uterine corpus. In: Major problems in Pathology. Vol. 12. Saunders WB, Philadelphia, 1980; 99–158.
10. Arndt D. Die immunhistochemische Charakterisierung der Proliferation in Endometrioseherden vor und nach GnRH-Analoga-Therapie als Prognosekriterium (Inaugural-Dissertation). Greifswald 1999.
11. Richter O, Mallmann P, van der Ven H, Krebs D. Die TNF-alpha-Sekretion von Peritonealmakrophagen bei Endometriose. Zentralbl Gynäkol 1998; 120: 332–6.
12. Schweppe K-W. Morphologie und Klinik der Endometriose. FK Schattauer, Stuttgart - New York, 1984.
13. Heinig J, Kiesel L. Hormonsubstitutionstherapie bei Patientinnen mit Endometriose. Gyn 2003; 8: 51–5.
14. DiZerega GS, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression. Fertil Steril 1980; 33: 649–53.
15. Telimaa S, Puolakka J, Rönnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. Gynecol Endocrinol 1987; 1: 13–23.
16. Schweppe K-W, Dmowski WP, Rolland R. Endometriose – Pathophysiologie, Klinik und neue Behandlungsmöglichkeiten. Institut Mensch u. Arbeit, R. Pfützner GmbH: Aktuelles Wissen. Hoechst, München, 1990.
17. Henzl MR, Corson SL, Moghissi KS, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J. Administration of nasal narfarelin as compared with oral danazol for endometriosis. N Engl J Med 1988; 318: 485–90.
18. Shaw R.W. Goserelin - Depot preparation of LHRH Analogue used in the treatment of endometriosis. In: Chadha D.R, Buttram V.C. Current concepts in endometriosis. Alan R. Liss, New York, 1990.
19. Raitz von Frentz M, Schweppe K-W. Ovarielle Suppression durch das GnRH-Analogon Buserelin zur Behandlung der Endometriose. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1990; 50: 634–9.
20. Zorn JR, Soubrane O, Siboni O. Medical reversible castration with D-Tryp-6-LHRH microcapsules for the treatment of endometriosis. Contr Gynec Obstet 1987; 16: 254–9.
21. Schindler AE. Kombiniertes chirurgisch-hormonelles Management der Endometriose. Langzeit Follow-up. Zentralbl Gynäkol 1999; 121: 325–9.
22. Gertken D, Martschausky N, Schweppe K-W. Veränderungen des Knochenstoffwechsels unter GnRH-Analogon-Suppression bei Endometriosepatientinnen. 106. Tagung d. Norddeut. Ges. f. Gyn. u. Gebh., Alete Wiss. Dienst 1992, 33–4.
23. Schweppe, K-W. GnRH-Analogues in the treatment of endometriosis – State of the Art 1999. In: Lunenfeld B, Insler V (eds.). GnRH-Analogues. The State of the Art 1996. Part. Publishers, New York, London; 1999; 99–104.
24. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Radriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? Fertil Steril 1993; 59: 35–44.
25. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogous in patients with endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 757–62.

Prof. Dr. med. Karl-Werner Schweppe

Geboren 1947 in Bielefeld, Nordrhein-Westfalen; 1966 Abitur am altsprachlichen Friedrichs-Gymnasium in Herford; 1966–1971 Medizinstudium in Münster und Wien. Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes. 1974–1978 Ausbildung zum Arzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an verschiedenen Lehrkrankenhäusern. 1979–1980 Research-Assistent-Professor im Department of Obstetrics and Gynecology und Department of Pathology an der Universität in Little Rock, USA. Ab 1980 Oberarzt an der Universitätsfrauenklinik Münster; 1983 Venia legendi. 1983 Auszeichnung der wissenschaftlichen und klinischen Arbeit mit dem „Pfannenstiel-Staude Preis" der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie. Seit 1984 Chefarzt der Frauenklinik Ammerland, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen.

Vorsitzender der Stiftung „Endometriose-Forschung", Mitglied der ständigen Kommission der Perinatologischen Arbeitsgemeinschaft Niedersachsen zur Qualitätskontrolle in der Geburtshilfe und des „Europäischen Endometriose Informations Centers", Medizinischer Beirat der „Endometriose Vereinigung Deutschland e. V." und im Council of the World Endometriosis Society. Mitglied in zahlreichen wissenschaftlichen Gesellschaften. Über 130 wissenschaftliche Publikationen in deutschen und internationalen Zeitschriften zu den Themen Sonographie, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, Kontrazeption, gynäkologische Endokrinologie, Endometriose. Autor und Mitautor von über 40 Buchbeiträgen sowie Herausgeber und Mitherausgeber von 12 Fachbüchern. Autor von zwei wissenschaftlichen Filmen zum Thema Endometriose. Über 170 wissenschaftliche Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen und über 230 Vorträge auf gynäkologischen/geburtshilflichen Fortbildungsveranstaltungen im In- und Ausland.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

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**