

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



## Der derzeitige Stand der konservativen Therapie der Endometriose

Urdl W

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2006; 3 (1), 24-30*

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, DIR, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

### **Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### **Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### **Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

### Das e-Journal **Journal für Pneumologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

# Der derzeitige Stand der konservativen Therapie der Endometriose

W. Urdl

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Endometriose ist als erste Maßnahme, insbesondere bei bestehendem Kinderwunsch, die operative (prioritär endoskopische) Intervention mit Gewebsentnahme zur histologischen Sicherung der Diagnose und, nach Maßgabe, die Ablation bzw. Exzision endometriotisch veränderten Gewebes anzustreben. Vielfach wird postoperativ eine konservative Therapie angeschlossen. In ausgewählten Fällen kann, nach Vorliegen der Histologie, eine ausschließlich medikamentöse Behandlung als Primärtherapie empfohlen werden. Es ist zu berücksichtigen, daß in 20–80 % der Fälle innerhalb von fünf Jahren Rezidive bzw. rezidivierende Beschwerden auftreten, unabhängig davon, ob die Primärtherapie operativ, konservativ oder kombiniert erfolgte.

Für das Verständnis konservativer Therapiekonzepte ist die Kenntnis der Theorien über die Pathogenese der Endometriose unerlässlich. Die Entstehung des Krankheitsbildes Endometriose ist offensichtlich multifaktoriell. So scheinen Faktoren wie retrograde Menstruation, Metaplasie des Peritonealepithels, aberrante Genexpressionen im eutopen Endometrium, wie auch in ektopen Endometrioseläsionen, der Einfluß erhöhter Estrogengewebkonzentrationen, eine relative Progesteronresistenz wie auch genetische, immunologische, inflammatorische und angiogenetische Faktoren und Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen. Viele Jahre standen „klassische“ konservative Endometriosetherapiekonzepte (z. B. GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten, Antigonadotropine u. a.), denen eine Absenkung zirkulierender Estrogenspiegel als Wirkmechanismus zugrunde liegt, im Vordergrund. Um den daraus resultierenden Estrogenmangelsymptomen (insbesondere einer Osteoporose) entgegenzuwirken, wurden derartige Therapiekonzepte durch die Zugabe von Steroiden, Tibolon bzw. Bisphosphonaten („Add-back-Therapie“) erweitert.

Basierend auf den derzeit in Diskussion stehenden pathogenetischen Mechanismen, wurde eine Vielzahl von Substanzen zur konservativen Therapie der Endometriose mit unterschiedlichem Erfolg in Studien getestet (z. B. selektive Estrogen- bzw. Progesteronrezeptormodulatoren, Aromatasehemmer, Cyclooxygenase-2-Inhibitoren, Angiogenesehemmer, Immunmodulatoren u. a.). Von den neueren Therapieoptionen haben bisher insbesondere Aromatasehemmer und Cyclooxygenase-2-Inhibitoren Eingang in praktische Therapiekonzepte gefunden.

**Schlüsselwörter:** Endometriose, konservative Therapie

**Current Concepts in the Medical Treatment of Endometriosis.** If endometriosis is suspected in a patient with pelvic pain or particularly with infertility, the first step is surgical (primarily endoscopic) intervention to secure a tissue diagnosis and remove or ablate endometriotic implants. Surgery is generally followed by medical treatment. In some patients with a confirmed diagnosis, first-line medical treatment is recommended. However, regardless of treatment, 20–80 % of patients overall will develop recurrence or recurrent pain within five years.

Medical treatment plans require an understanding of the theories of the pathogenesis of endometriosis, which appears to be multifactorial. Retrograde menstruation, metaplasia of the peritoneal epithelium, aberrant gene expression in eutopic epithelium and endometriotic lesions, increased local tissue estrogen concentrations, relative progestin resistance, as well as genetic, immunologic, inflammatory, angiogenetic and environmental influences appear to play a role. Traditional medical approaches to endometriosis include GnRH analogues, GnRH antagonists, and antigonadotropins to decrease circulating estrogen levels. Strategies to counteract unwanted side effects such as osteoporosis include the concomitant use of steroids, tibolone and bisphosphonates (add-back therapy).

A number of medical approaches have been devised according to the proposed pathogenetic mechanisms of endometriosis. These strategies include selective estrogen and progesterone receptor modulators, aromatase inhibitors, COX-2 inhibitors, angiogenesis inhibitors, and immunomodulators. Of the newer therapeutic options aromatase inhibitors and COX-2 inhibitors have been used most widely. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 3 (1): 24–30.**

**Key words:** endometriosis, medical treatment

Im Jahre 1860 beschrieb Karl von Rokitansky im Zentralblatt der Gesellschaft der Ärzte in Wien in der Mitteilung mit dem Titel: „Über Uterusdrüsenneubildung in Uterus- und Ovarialsarkomen“ erstmals das Krankheitsbild der Endometriose (E) [1].

Definitionsgemäß versteht man unter E eine bei Frauen vorwiegend im geschlechtsreifen Alter vorkommende, primär gutartige, chronische, estrogenabhängige Erkrankung, die meist mit Schmerzen (Dysmenorrhoe, Dyspareunie) und Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit (Sterilität, Infertilität) einhergeht.

Eine E ist morphologisch charakterisiert durch das Vorkommen von Endometrium-Gewebe außerhalb des Cavum uteri, wie im Myometrium, in den Ovarien, im Septum rektovaginale, im Beckenperitoneum, selten in anderen Organsystemen, wie z. B. im Bereich des Perikards, der Pleura, der Lunge, des Gehirns, der Haut u. a. m.

Die Häufigkeit des Krankheitsbildes E beträgt 6–10 % aller Frauen, die sich in der Geschlechtsreife befinden. Hingegen weisen 35–50 % der Frauen mit Unterleibschmerzen und/oder Sterilität Zeichen einer E auf. In Österreich können etwa 100.000 Endometriosepatientinnen angenommen werden, wobei jedoch nur in etwa der Hälfte der Fälle, wegen des Schweregrades der Erkrankung, der Schmerzsymptomatik und/oder endometriosebedingter Sterilität eine Behandlung indiziert ist.

Zur Einteilung des Schweregrades des Krankheitsbildes hat ein von der „American Fertility Society“ im Jahre 1997 revidierter „Endometriose-Score“ bis dato Gültigkeit [2].

Stellen chirurgisch-endoskopische Maßnahmen zur histologischen Sicherung der Verdachtsdiagnose E, insbesondere bei Kinderwunsch und bei Verdacht auf Endometriom, den Therapieschritt der ersten Wahl dar, können konservativ-medikamentöse Behandlungsstrategien, additiv, aber auch alternativ, als Langzeitkonzept, indiziert sein bzw. diskutiert werden.

In diesem Beitrag sollen bevorzugt derzeit anerkannte konservativ-medikamentöse Therapieformen, aber auch in Entwicklung befindliche Behandlungsoptionen dargestellt werden.

Für das Verständnis dieser Behandlungsstrategien ist die Kenntnis der Theorien zur Pathogenese einer E unerlässlich.

Eingegangen: 30.09.2005; akzeptiert nach Revision: 14.02.2006

Aus der Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Graz

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Urdl, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Geburtshilflich-Gynäkologische Universitätsklinik Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14; E-Mail: wolfgang.urdld@meduni-graz.at

## Derzeitig gültige Theorien zur Pathogenese der Endometriose

### Retrograde Menstruation [3–5]

Der retrograde Übertritt von Menstruationsblut über das Fimbrienende in die freie Bauchhöhle soll eine peritoneale Implantation von Endometriumanteilen ermöglichen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die meisten Frauen im geschlechtsreifen Alter, mit unterschiedlicher Häufigkeit, eine retrograde Menstruation aufweisen, sich jedoch nur bei 6–10 % dieser Frauen eine E etabliert. Die Tatsache, daß eine E z. B. auch bei Frauen mit Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom beobachtet werden kann, ist ein Hinweis darauf, daß, neben einer retrograden Menstruation, auch andere pathogenetische Mechanismen für die Entstehung einer E eine Rolle spielen müssen [6].

### Metaplasie [7–9]

Die Metaplasie des Zölomepithels wird als pathogenetischer Mechanismus für die Entstehung einer E verantwortlich gemacht. Dieses Geschehen scheint bei der Entwicklung von Ovarialendometriomen und rektovaginalen Endometrioseherden eine wesentliche Rolle zu spielen.

### Genaberrationen [10]

Das Endometrium von Frauen mit E weist, trotz unauffälliger, typischer Histologie, mikrobiologisch, im Vergleich zu jenem von Frauen ohne E, Besonderheiten auf und erscheint daher in hohem Maße prädisponiert, sich ektop anzusiedeln. Diese mikrobiologischen Abnormalitäten im eutopen Endometrium, wie auch in ektopten Endometrioseherden, bestehen in einer aberranten Expression von Genen und Genprodukten, einer atypischen Glykoproteinsynthese und Detoxifikation. Derartige Aberrationen, in Kombination mit biologisch-endokrinen Anomalien (siehe unten), sind offensichtlich auch für Implantationsstörungen verantwortlich, die bei Frauen mit E gehäuft zu beobachten sind. Gene und Genprodukte, die im Endometrium von Frauen mit E aberrant exprimiert werden und im „normalen“ Endometrium nicht oder in einer von der Norm abweichenden Konzentration nachweisbar sind, sind in Tabelle 1 gelistet.

### Estrogendominanz [11–14]

Neben einer aberranten Expression von Genen und Genprodukten stellen die gesteigerte, autonome, zyklusunabhängige Estrogenproduktion und -aktivität, wie auch die

**Tabelle 1:** Aberrant exprimierte Gene und Genprodukte im Endometrium von Frauen mit Endometriose. Mod. nach [10].

- Aromatase
- Endometrial Bleeding Factor
- Hepatocyte Growth Factor
- 17- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
- HOX A10
- HOX A11
- Leukaemia Inhibitory Factor
- Matrix-Metalloproteinasen 3, 7 und 11
- Gewebsinhibitoren von Metalloproteinasen
- Progesteron-Rezeptor-Isoformen
- Komplement 3
- Glutathion-Peroxidase
- Katalase
- Thrombospondin 1
- Vascular Endothelial Growth Factor
- Integrin  $\alpha$ ,  $\beta$
- Glycodelin

verminderte Estrogeninaktivierung und, daraus resultierend, Zeichen einer Dauerproliferation typische Besonderheiten endometriotischen Gewebes dar.

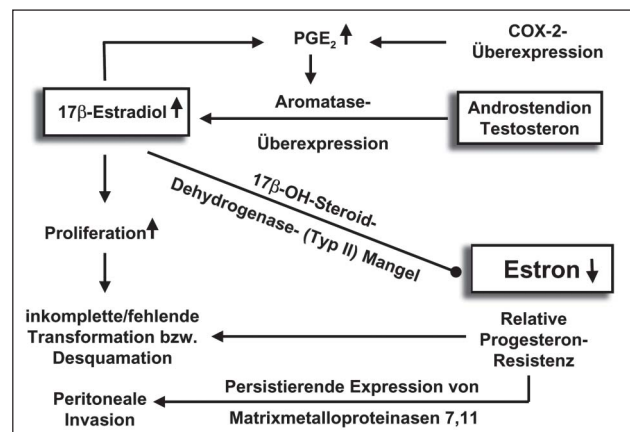
Die gesteigerte lokale Estrogenproduktion und -aktivität wird durch eine, im Vergleich zum „normalen“ Endometrium, deutliche Überexpression des Enzyms Aromatase verursacht, wohingegen die verminderte Inaktivierung von Estrogen auf einen Mangel des Enzyms 17 $\beta$ -Hydroxydehydrogenase (Typ II) im Gewebe zurückgeführt werden kann. Die Anhäufung von 17 $\beta$ -Estradiol und dessen Metaboliten im eutopen Endometrium, wie auch in ektopten Endometrioseherden, löst ihrerseits eine vermehrte Produktion von Prostaglandin-E<sub>2</sub> aus, ein Umstand, der im Sinne eines *Circulus vitiosus* zu einer weiteren Steigerung der Aromataseaktivität führt. Die skizzierten pathogenetischen Mechanismen, basierend auf einer Estrogendominanz, stellen die Grundlage für den Einsatz von Aromataseinhibitoren bzw. selektiven Estrogenrezeptormodulatoren, SERMS (z. B. Raloxifen), als konservatives Therapiekonzept der E dar [15–23].

### Progesteronresistenz [24–28]

Im eutopen Endometrium wie auch in ektopten Läsionen von Frauen mit E sind Zeichen einer relativen Progesteronresistenz nachweisbar, die, durch die beschriebene Estrogendominanz begünstigt, auf eine in endometriotischen Implantaten isolierte Expression der Progesteronrezeptor-Isoform des Typs  $\alpha$ , bei fehlender Expression der Progesteronrezeptor-Isoform des Typs  $\beta$  mit zusätzlicher Dysregulation der Progesteronrezeptor-Isoformen  $\alpha$  und  $\beta$  im eutopen Endometrium zurückgeführt werden kann. Diese Konstellation mit Vorhandensein inhibitorisch wirksamer Rezeptor-Isoformen  $\alpha$  und dem Fehlen stimulatorisch wirksamer Rezeptor-Isoformen  $\beta$  verhindert die Veringerung von Estrogenrezeptoren, ein Umstand, durch den die Estrogendominanz weiter verstärkt, und, in weiterer Folge, eine komplette Transformation und Desquamation des Endometriums blockiert wird. Estrogendominanz und relative Progesteronresistenz werden durch die Folgen einer persistierenden Expression bzw. Überexpression von Matrixmetalloproteinase- und Cyclooxygenase-2-Genen, nachweisbar im eutopen Endometrium und in ektopten Endometrioseherden, additiv katalysiert (Abb. 1).

### Genetische Faktoren

Eine familiäre Häufung von Endometrioseerkrankungen konnte in klinischen, epidemiologischen, wie auch in



**Abbildung 1:** Estrogendominanz und relative Progesteronresistenz im Endometriosegewebe. PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin E<sub>2</sub>, COX-2: Cyclooxygenase 2.

**Tabelle 2:** Genkandidaten, die für die Entwicklung einer Endometriose Bedeutung besitzen. Mod. nach [10].

- Zytochrom P450 1A1
- N-Acetyltransferase 2
- Glutathion-S-Transferase M1, T1
- Galaktose-1-Phosphaturidyltransferase
- Estrogenrezeptor
- Progesteronrezeptor
- Androgenrezeptor
- PTEN
- p53
- Peroxisom-Proliferator-activated-Rezeptor  $\gamma$ 2 Pro-12Ala-Allele

Zwillingsstudien nachgewiesen werden. Das Risiko für Verwandte ersten Grades von Frauen mit E, ebenfalls von dieser Erkrankung betroffen zu sein, ist sechsfach erhöht [29–31]. Bei Geschwistern mit E fand sich häufig eine Übereinstimmung im Hinblick auf den Nachweis bestimmter Gen-Polymorphismen (Estrogenrezeptor- $\alpha$ , CYP 17, Mikrosatellitmarker u. a. m.) [32]. Bedeutungsvoll erscheint das signifikant häufigere Auftreten von Tumorsuppressorgen-Mutationen (z. B. p53) (Tab. 2).

Gehäuft konnten bei Frauen mit E Genomveränderungen (veränderte DNA-Kopienanzahlen und Aneuploidien, letztere bevorzugt am Chromosom 17) nachgewiesen werden. Diese genetischen Besonderheiten, wie auch eine verminderte Immunkompetenz (siehe unten) erklären das erhöhte Risiko von Frauen mit E, an Malignomen zu erkranken [6, 33–37].

So kommt es bei Frauen mit E häufiger zum Auftreten von:

- a) Ovarialkarzinomen (endometroid, klarzellig, gemischt)
- b) Endometroiden Karzinomen des Beckenperitoneums
- c) Non-Hodgkin-Lymphomen
- d) Mammakarzinomen
- e) Dysplastischen Naevi, Hautkarzinomen, Melanomen
- f) Malignen Transformationen ektopter Endometrioseherde (0,7–1,0 % der Fälle)

### **Immunologische, inflammatorische und angiogenetische Faktoren**

Immunologische Einflüsse als mögliche pathogenetische Mechanismen der E werden in erster Linie durch Funktionsabweichungen immunkompetenter Zellen bei Frauen mit E evident. Ein Mangel an adäquater Immunkontrolle findet sich insbesondere im Bereich des Peritoneums, bedingt durch eine Aktivierung peritonealer Makrophagen, ein Umstand, der zu erhöhter Zytokinproduktion (Interleukin-1, -6, -8) mit gleichzeitiger Verminderung der Phagozytoseaktivität dieser Zellen und zu gesteigerter Produktion von „Endo 1“, einem Protein, ähnlich dem Haptoglobin, das vermehrt in der Peritonealflüssigkeit und in Endometrioseläsionen nachgewiesen werden kann, führt [10, 38–42].

Als immunologisch bedeutungsvoll im Sinne einer verminderten Immunkontrolle erscheint weiters die beeinträchtigte Aktivität von „Natural-Killerzellen“ im Bereich des Peritoneums [43].

Darüber hinaus finden sich in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit E signifikant erhöhte Konzentrationen von Wachstums- und Angiogenesefaktoren (Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Vascular Endothelial Growth Factor, Epidermal Growth Factor, Fibroblast Growth Factor, Insulinlike Growth Factor-1, Trophoblast Growth Factor- $\beta$  u. a. m.)

und Interferon- $\gamma$ . Die pathogenetische Bedeutung der erwähnten immunologischen, inflammatorischen, angiogenetischen und wachstumsinduzierenden Faktoren wird durch die Tatsache unterstrichen, daß die Konzentration dieser Faktoren mit dem Schweregrad der E korreliert [44–47].

Auch die Konzentration des sogenannten „RANTES- (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted-) Proteins“ zeigt eine Korrelation mit dem Schweregrad der E. Unter seinem Einfluß kommt es zu einer vermehrten Migration von Monozyten und T-Lymphozyten in das Peritoneum und in ektope Endometrioseherde, ein Vorgang, der zu einer Steigerung der Synthese des Vascular Endothelial Growth Factors mit nachfolgender gesteigerter Angiogenese führt [48].

### **Apoptose**

Pathogenetische Bedeutung wird einer Verringerung proapoptotischer Gene bei gleichzeitiger Steigerung antiapoptotischer Gene (z. B. BCL<sub>2</sub>, BAX), nachweisbar in endometriotischen Implantaten, beigemessen [49, 50].

### **Autoimmunätiologie der Endometriose [51–58]**

Eine mögliche Autoimmunätiologie der E wird aufgrund des signifikant häufigeren Nachweises veränderter Immunparameter diskutiert.

So finden sich im Serum und in der Peritonealflüssigkeit gesteigerte Aktivitäten von Polyklonal-B-Zellen, eine erhöhte Konzentration und abnorme Funktion von B- und T-Lymphozyten, eine erhöhte Konzentration der Autoantikörper Ig-G, Ig-A, Ig-M sowie eine verminderte „Natural-Killerzell“-Aktivität.

Einen weiteren Hinweis auf eine derartige Ätiologie stellt die hohe Rate an Autoimmunerkrankungen bei Frauen mit E dar (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Fibromyalgie, Chronic-Fatigue-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom u. a. m.).

Im besonderen ist zu berücksichtigen, daß Frauen mit ausgedehnter E ein höheres Risiko für das Auftreten einer prämenopausalen Menopause aufweisen. Dieser Umstand ist insbesondere bei Frauen über 35 Jahre in Überlegungen, das Ausmaß geplanter operativer Interventionen betreffend, miteinzubeziehen [59].

Weiters ist bemerkenswert, daß in Koinzidenz mit E gehäuft allergische Diathesen zu beobachten sind (Atopie, Asthma bronchiale u. a.) [60].

### **Umweltfaktoren [61–64]**

Der Einfluß von Umweltfaktoren scheint ebenfalls pathogenetische Bedeutung für die Entwicklung einer E zu besitzen. Tierexperimentell konnte mittels

- a) Protonen-Ganzkörperbestrahlung,
  - b) Dioxin,
  - c) Xenoestrogenen („Endocrine disruptors“) und
  - d) bestimmten Chemikalien (z. B. in Kosmetika, Nagelpolituren, Gegenständen aus Plastik u. a. m.)
- das Wachstum typischen Endometriosegewebes induziert werden.

Am ehesten scheint jedoch die Kombination aufgezeigter möglicher pathogenetischer Mechanismen für die Entwicklung einer E verantwortlich zu sein [6, 10].

## Die konservative Therapie der Endometriose

Bei Verdacht auf E ist als erste Maßnahme eine Gewebentnahme zur histologischen Sicherung der Diagnose anzustreben. In der Regel erfolgt im Rahmen dieses (bevorzugt endoskopischen) Eingriffes die Ablation bzw. Exzision älterer bzw. progredienter Endometrioseherde, während frische Implantate eher einer konservativen Therapie zugeführt werden sollten. Steht die chirurgische Intervention bei Kinderwunsch bzw. Verdacht auf Endometriom im Vordergrund, kann die Entscheidung, eine konservative Therapie additiv bzw. alternativ einzuleiten, durch die Bestimmung von Steroidrezeptoren und Messung des Proliferationsmarkers „Ki 67“ im Gewebe erleichtert werden (Abb. 2). Morphologische, immunologische und biochemische Untersuchungen haben ergeben, daß, neben Lokalisation und Schweregrad, insbesondere die proliferative Aktivität der Endometrioseimplantate, ihr Wachstumstyp und ihre endokrine Abhängigkeit wichtige diagnostische Kriterien für die Einleitung eines anzustrebenden, individualisierten Therapiekonzeptes sind [65].

In jedem Falle ist zu berücksichtigen, daß 5 Jahre nach Primärtherapie, je nach Stadium, in 20–80 % Rezidive bzw. rezidivierende Beschwerden zu beobachten sind, unabhängig davon, ob diese Therapie in einer operativen Sanierung bzw. einer konservativen Therapie mit medikamentöser Suppression der Ovarialfunktion oder in einer Kombination beider Maßnahmen bestanden hat [66].

Ziel jeglicher Therapie einer E ist die Verbesserung der Lebensqualität durch:

- Beseitigung von Schmerzen (Dysmenorrhoe, Dysparunie, ev. Schmerzen bei der Entleerung von Blase und Mastdarm). Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß wiederholte chirurgische Eingriffe unter Umständen einen Organverlust (z. B. Ovar) nach sich ziehen und iatrogen, durch Narbenbildung und Verwachsungen zusätzlich Schmerzen verursacht werden können.
- Beseitigung von Funktionsstörungen betroffener Organe wie Ovar, Blase, Rektum u. a.
- erfolgreiche Behandlung von Sterilität und Infertilität
- a–c

Seit Jahrzehnten werden, neben Schmerztherapeutika, wie nichtsteroidale Antirheumatika und Retard-Opioiden, sogenannte „klassische“ Therapieoptionen zur konservativen Behandlung der E eingesetzt (Tab. 3; Abb. 2).

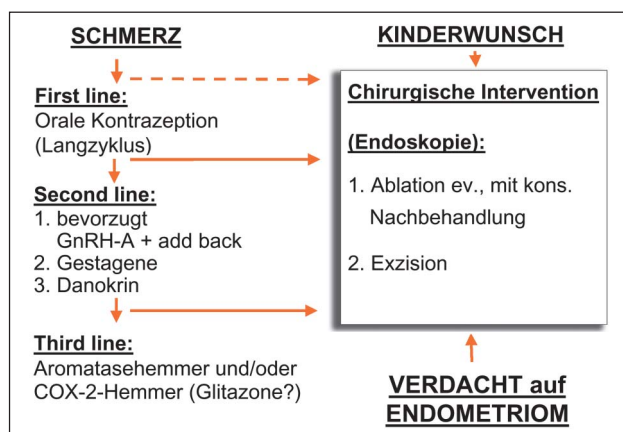


Abbildung 2: Die Behandlung der Endometriose

Grundlage für den Einsatz einiger dieser „klassischen“ Therapeutika (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten) stellt die damit verbundene Senkung zirkulierender Estrogenspiegel dar, basierend auf der Annahme, daß eine E, insbesondere bei geschlechtsreifen Frauen, als Erkrankung mit Estrodominanz anzusehen ist. Bei Einleitung derartiger Behandlungen muß jedoch berücksichtigt werden, daß mit der Senkung des Estrogenspiegels genitale und systemische Estrogenmangelsymptome, insbesondere eine Osteoporose, auftreten können – eine Entwicklung, die deren Verabreichungsdauer zwingend begrenzt. Um solche Nebenwirkungen zu minimieren, wurden daher, durch Zugabe weiterer Pharmaka zu den genannten Therapeutika, sogenannte „Add-back“-Therapieschemata etabliert, die, bei nur moderater Absenkung des Serumestradiolspiegels, gleichzeitig einen proliferationshemmenden Effekt auf Endometrioseherde wie auch einen Rückgang der Beschwerden gewährleisten sollen [67, 68].

„Add-back“-Therapeutika sind:

- Gestagene
- Estrogen-Gestagen-Kombinationen
- Tibolon
- Bisphosphonate

Barbieri und Mitarbeiter postulierten 1987 die Berücksichtigung eines sogenannten „therapeutic windows“, d. h. die medikamentöse Einstellung der 17 $\beta$ -Estradiolkonzentration im Serum in einen Bereich zwischen 30 und 50 pg/ml. Damit soll die Balance zwischen der Blockade von Proliferationsvorgängen in Endometrioseherden und der Minimierung von Estrogenmangelscheinungen gewährleistet sein [69].

Basierend auf den skizzierten Theorien zur Pathogenese der E werden derzeit eine Reihe neuer konservativer Therapieoptionen diskutiert (Tab. 4).

Von diesen konnten bis dato in zahlreichen Studien ermutigende Ergebnisse erzielt werden [70–72]. Lediglich Aromataseinhibitoren, Cyclooxygenase- (COX-) 2-Inhibitoren, Prostaglandinsynthese-Inhibitoren und, ansatzweise, Immunmodulatoren des Typs Thiazolidinedione (Glitazone) fanden bisher Eingang in praktische Therapiekonzepte.

Table 3: Die „klassische“ medikamentöse Therapie der Endometriose. Mod. nach [10].

### 1. Steroide

#### a) Orale Kontrazeptiva

Estrogen-Progestagen-Kombination: Ethinylestradiol, 30–35  $\mu$ g + Progestagen, 1 Tabl. tgl. für 4–6 Monate (bevorzugt im Langzyklus)

#### b) Progestagene

z. B. Medroxyprogesteronacetat: 20–30 mg tgl. oral für 6 Monate, dann 100 mg i. m. alle 2 Wochen für 2 Monate, danach 200 mg i. m. monatlich für 4 Monate

#### c) Androgene

Danokrin: 400–800 mg tgl. oral für 4–6 Monate

### 2. GnRH-Agonisten

Leuprolide: 1 mg tgl. s. c.

Leuprolide Depot: 3,75 mg i. m. alle 28 Tage

Buserelin: 300–400  $\mu$ g 3 $\times$  tgl. intranasal

Goserelin: 3,6 mg s. c. alle 28 Tage

Nafarelin: 400–800  $\mu$ g tgl. intranasal

### 3. GnRH-Antagonisten

### 4. Nichtsteroidale Antirheumatika, Retard-Opioid

**Tabelle 4:** Neue Therapieoptionen zur konservativen Behandlung der Endometriose

1. Selektive Estrogenrezeptormodulatoren („SERMs“), z. B. Raloxifen
2. Selektive Progesteronrezeptormodulatoren („SPRMs“)
3. Aromataseinhibitoren
4. Cyclooxygenase-2-Inhibitoren
5. Prostaglandinsynthaseinhibitoren
6. Angiogeneseinhibitoren (z. B. VEGF-Antikörper)
7. Natürliche Immunmodulatoren:
  - TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Infliximab)
  - Interleukin-12
  - Interferon- $\alpha$ -2b
  - Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren
8. Synthetische Immunmodulatoren:
  - Acetylcholin-Nikotin-Rezeptoragonisten (Levamisole)
  - Guanosin-Analoga (Loxoribene)
  - Thiazolidinedione (PPAR- $\gamma$ -Liganden, Glitazone)
9. Pentoxifylline (Phosphodiesteraseinhibitor)
10. Neuere Schmerztherapeutika: Novaminsulfon, eventuell in Kombination mit Kanalmodulatoren (z. B. Flupirtin)

## Aromataseinhibitoren

Aromatasehemmer haben bisher zur Therapie von Frauen mit E höherer Schweregrade Bedeutung erlangt. Diese Pharmaka hemmen eine extraovarielle E<sub>2</sub>-Produktion, so z. B. in Mammatumoren oder in ektopten Endometrioseherden.

Bei Frauen mit E wurde die Wirksamkeit des Aromatasehemmers Letrozol (2,5 mg/Tag über 3 Monate) untersucht. Es konnte eine signifikante Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad einer Dysmenorrhoe und Dyspareunie diagnostiziert werden. Laborchemisch zeigte sich eine signifikante Verminderung der Konzentration des Endometriosemarkers CA125 [21].

Takajama und Mitarbeiter beschrieben 2003 bei Verabreichung des GnRH-Agonisten Goserelin (3,6 mg als Depot, vierwöchentlich über 2 Jahre), der zusätzlichen Verabfolgung des Aromatasehemmers Anastrozol (1 mg/Tag, alternierend über 6 Monate) und der Gabe von 600 mg Kalzium und 400 I. E. Vitamin D<sub>3</sub> an Frauen mit E eine signifikante Reduktion der Rezidivhäufigkeit (7,5 % vs. 35 %), bei gleichzeitigem signifikantem Anstieg der Osteoporosehäufigkeit [16].

Im Rahmen der assistierten Reproduktion wurden Aromataseinhibitoren bei Frauen mit Implantationsversagen erfolgreich eingesetzt. Die Verabreichung von Letrozol bei sogenannten „Poor-Responders“ führte zu einer verbesserten ovariellen Reaktion und zu einer Erhöhung der Implantationsrate [73]. Derzeit kann jedoch der Einsatz von Aromatasehemmern zur Sterilitätsbehandlung bei Frauen mit E nicht uneingeschränkt empfohlen werden, da ein möglicher teratogener Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden kann [74].

## Cyclooxygenase- (COX-) 2-Inhibitoren

Sowohl in malignen Tumoren (z. B. Kolonkarzinom, Mammakarzinom) als auch im eutopen Endometrium von Frauen mit E und in ektopten E-Läsionen konnte eine erhöhte COX-2-Genexpression beobachtet werden. In peritonealen Endometrioseläsionen war dies in bis zu 78 % der Fall [75]. Derartige Überexpressionen scheinen eine erhöhte Mutagenität, eine gesteigerte Angiogenese mit Adhäsionsneigung, eine verminderte Aktivität von „Natu-

ral-Killer“-Zellen, hervorgerufen durch eine Steigerung der Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Synthese, somit eine immunsuppressive Reaktion und eine Verminderung der Apoptoserate zu verursachen [76]. Um den Auswirkungen einer COX-2-Überexpression entgegenzuwirken, bieten sich therapeutisch sogenannte „COX-2-Hemmer“ wie z. B. das Präparat Celecoxib an. Andere Medikamente dieser Substanzgruppe (Rofecoxib, Valecoxib) wurden vor kurzem wegen gravierender Nebenwirkungen (Thromboembolien u. a.) vom Markt genommen. Über eventuelle teratogene Effekte letzterer Substanzen liegen jedoch bislang keine Daten vor [77].

In letzter Zeit wurden Insulinsensitizer (Thiazolidinedion, Glitazone) als Pharmaka mit immunmodulierender (immunsuppressiver) Wirkung bei Frauen mit E im Rahmen von Studien eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, daß diese Pharmaka zu einer Bindung an den nukleären PPAR- $\gamma$ -Rezeptor, dessen Konzentration bei Frauen mit E in der Peritonealflüssigkeit erhöht ist, führt. Unter dem Einfluß dieser Substanzen wurde eine Hemmung der Monozytenmigration, eine Hemmung der Akkumulation inflammatorischer Peritonealzellen und eine signifikante Reduktion der RANTES-Sekretion durch Makrophagen beobachtet. Insgesamt konnte mit einer derartigen Therapie die Rezidivhäufigkeit der E signifikant gesenkt werden [48].

Aufgrund der dargestellten pathogenetischen Mechanismen (Abb. 1) stellt derzeit eine Behandlung mit Aromatasehemmern und/oder COX-2-Inhibitoren eine vielversprechende Alternative zu „klassischen“ konservativen Therapiekonzepten der E dar. Nicht zuletzt ist jedoch auch bei Einleitung einer Therapie mit Aromatasehemmern, insbesondere bei Langzeitgabe, die Entwicklung von Estrogenmangelsymptomen (z. B. Osteoporose) zu berücksichtigen.

Zukunftsperspektiven stellen, nach Ausschöpfung „klassischer“ Therapiekonzepte der E (Tab. 3, Abb. 2), insbesondere selektive Estrogenrezeptor- bzw. Progesteronrezeptormodulatoren, Angiogeneseblocker und Immunmodulatoren dar.

## Endometriose, Sterilität und Infertilität

Es ist zu berücksichtigen, daß die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit E stadienabhängig, durch funktionelle oder/und mechanische Faktoren um ca. 35 % reduziert ist [78, 79]. Im Falle einer Gravidität ist die Rate an Fehl- und Frühgeburten, intrauteriner Wachstumsretardierung und Präeklampsie signifikant erhöht [8]. Als mögliche Ursachen hierfür können eine verminderte Ovarialreserve (erhöhtes FSH, verminderte Zahl antraler Follikel), eine verminderte Eizell- und Embryonenqualität, bedingt durch eine verminderte VEGF-Genexpression in Granulosazellen [80], eine gestörte Implantation, bedingt durch aberrante Genexpressionen (z. B. Aromatase-p450-Überexpression), die toxische Auswirkung erhöhter Konzentrationen von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und aktivierten Makrophagen auf Spermatozoenfunktion und Vitalität der Embryonen [81–84] sowie eine verminderte Expression von  $\alpha\beta_3$ -Integrin, eines Markers der Endometriumrezeptivität während der Implantationsphase [85], angeführt werden.

Zur Behandlung der endometriosebedingten Sterilität bietet sich, insbesondere nach Ausschöpfung herkömmli-

cher Therapiekonzepte, die assistierte Reproduktion an [86–90]. Eine Verbesserung der Resultate scheint hierbei durch die Anwendung einer prolongierten Verringerung unter Verwendung von GnRH-Analoga erzielt werden zu können [91].

In Ländern, in denen der gesetzliche Rahmen eine Eizellspende erlaubt, wird diese, als *Ultima ratio*, mit gutem Erfolg bei Frauen mit E eingesetzt.

#### Literatur:

1. Von Rokitsansky K. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus und Ovarialsarcomen. Z Ges Aerzte Wien 1860; 37: 577–93.
2. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. Fertil Steril 1997; 67: 817–21.
3. Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. Boston Med Surg J 1922; 186: 445–73.
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 442–69.
5. Halme JA, Hammond MG, Hulka JF, Raj S, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol 1984; 64: 333–7.
6. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, Viganò P. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. Fertil Steril 2002; 78: 665–78.
7. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18: 233–44.
8. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. Fertil Steril 2004; 81: 1198–200.
9. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997; 68: 585–95.
10. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004; 364: 1789–99.
11. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. Fertil Steril 1999; 72: 961–9.
12. Zeitoun KM, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. Mol Endocrinol 1999; 13: 239–53.
13. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. Fertil Steril 2000; 73: 1089–96.
14. Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Johns A, Meng L, Putman M, Carr B, Bulun SE. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 4474–80.
15. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 600–6.
16. Takayama K, Zeitoun KM, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. Fertil Steril 1998; 69: 709–13.
17. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase a therapeutic target in endometriosis. Trends Endocrinol Metab 2000; 11: 22–7.
18. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. Hum Reprod Update 2000; 6: 413–8.
19. Viganò P, Mangioni S, Odorizzi MP, Chiodini A, Rocca S, Chiodo I. Use of estrogen antagonists and aromatase inhibitors in endometriosis. Curr Opin Investig Drugs 2003; 4: 1209–12.
20. Shippen ER, West WJ Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. Fertil Steril 2004; 81: 1395–8.
21. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared with goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. Hum Reprod 2004; 19: 160–7.
22. Razzi S, Gava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomized woman. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 182–4.
23. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. Fertil Steril 2004; 81: 290–6.
24. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL. Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma. Hum Reprod 2000; 15 (Suppl 3): 48–56.
25. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL. Co-localization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2963–71.
26. Attia GR, Zeitoun KM, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2897–902.
27. Lessey BA, Metzger DA, Haney AF, McCary KS Jr. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. Fertil Steril 1989; 49: 229–35.
28. Berqvist A, Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison of different cycle phases and ages. Hum Reprod 1999; 8: 2211–7.
29. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis, I: genetic studies. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 327–31.
30. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. J Assist Reprod Genet 1995; 12: 32–4.
31. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdóttir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, Ingadottir G, Gulcher J, Stefansson K. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. Hum Reprod 2002; 17: 555–9.
32. Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, Lambert A, Wicks J, Barlow DH, O'Connor DT, Kennedy S; International Endogene Study Group. The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 679–85.
33. Zondervan KT, Weeks DE, Colman R, Cardon LR, Hadfield R, Schlegler J, Trainor AG, Coe CL, Kemnitz JW, Kennedy SH. Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques. Hum Reprod 2004; 19: 448–55.
34. Jones KD, Sutton C. Endometriosis: an invasive disease. Gynaecol Endoscopy 2001; 10: 79–82.
35. Heaps JM, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. Obstet Gynecol 1990; 75: 1023–8.
36. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG. Endometriosis and ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 181–2.
37. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 572–9.
38. Leibovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril 2001; 75: 1–10.
39. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of the peritoneal fluid. Hum Reprod Update 1998; 4: 741–51.
40. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriosis synthesizes and secretes a haptoglobin-like protein. Biol Reprod 1998; 58: 988–94.
41. Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2553–61.
42. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 810–19.
43. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. Fertil Steril 1991; 56: 45–51.
44. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation, and clinical implication. Front Biosci 2002; 1: 91–115.
45. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. Reproduction 2002; 123: 217–26.
46. Badaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis: clinicopathological implications. Minerva Ginecol 2004; 55: 333–45.
47. Huber AW, Mueller MD. Angiogenese und antiangiogene Therapie der Endometriose. Gynäkologische Endokrinologie 2004; 2: 201–7.
48. Banz C, Diedrich K, Hornung D. Antiinflammatorische Therapie bei Endometriose. Gynäkologische Endokrinologie 2004; 2: 223–6.



49. Braun DP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Dmowski WP. Relationship between apoptosis and the number of macrophages in eutopic endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 830–5.
50. Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 165–72.
51. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy S. What makes a good case control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1415–23.
52. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223–40.
53. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Tice D. Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med* 1987; 32: 194–7.
54. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 115–22.
55. Wild RA, Shivers CA. Antiendometrial antibodies in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985; 8: 84–6.
56. Grossinkinsky CM, Halme J. Endometriosis: the host response. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 701–13.
57. Blumenthal RD, Samoszuk M, Taylor AP, Brown G, Alisaukas R, Goldenberg DM. Degranulating eosinophils in human endometriosis. *Am J Pathol* 2000; 156: 1581–8.
58. Hornung D, Dohm K, Sotlar K, Greb RR, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Localization in tissues and secretion of eotaxin by cells from normal endometrium and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2604–8.
59. De Boer EJ, Den Tonkelaar I, Te Velde ER, Burger CW, Van Leeuwen FE, OMEGA-project Group. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. *Hum Reprod* 2003; 18: 1544–52.
60. Sinaai N, Cleary SD, Ballweg MI, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715–24.
61. Fanton JW, Golden JG. Radiation-induced endometriosis in *Maccaca mulatta*. *Radiat Res* 1991; 126: 141–6.
62. Rier SE, Martin DC, Bowman RE. Endometriosis in rhesus monkeys (*Maccaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 431–41.
63. Myers JP, Guillelte LJ Jr, Palanza P, Parmigiani S, Swan SH, Von Saal FS. The emerging science of endocrine disruption. *Science and Culture Series. International Seminar on Nuclear War and Planetary Emergencies, 28<sup>th</sup> Session, 2003; Erice, Italy.*
64. Stokstad E. Pollution gets personal. *Science* 2004; 304: 1892–4.
65. Schweppe KW. Endometriose: Aktueller Stand von Diagnose und Therapie. *Frauenarzt* 2005; 46: 373–81.
66. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 167–91.
67. Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 955: 343–59.
68. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2003; Oxford Update Software.*
69. Barbieri RL, Hornstein ML. In: Wilson EA (ed). *Endometriosis*. Alan R. Liss Inc., New York, 1987; 111–40.
70. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 209.
71. Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestosterone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 402.
72. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G, Elger W. Selective progesterone modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 955: 373–88.
73. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002; 77: 776–80.
74. Ebert AD. Aromataseinhibitoren bei Endometriose? *Gynäkologische Endokrinologie* 2004; 2: 208–15.
75. Hayes EC, Rock JA. COX-2 Inhibitors and their Role in Gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 768–80.
76. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Legge F, Lauriola L, Gessi M, Castelli P, Barbieri F, Minelli L, Scambia G. Analysis of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in different sites of endometriosis and correlation with clinico-pathological parameters. *Hum Reprod* 2004; 19: 393–7.
77. Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433–42.
78. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986; 46: 141–3.
79. Evers JL. The pregnancy rate of the no-treatment group in randomized clinical trials of endometriosis therapy. *Fertil Steril* 1989; 53: 906–7.
80. Yamashita Y, Ueda M, Takehara M, Yamashita H, Suzuki Y, Hung YC, Terai Y, Ueki M. Influence of severe endometriosis on gene expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in granulosa cells from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 78: 865–71.
81. Aeby TC, Huang T, Nakayma RT. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1779–83.
82. Morcos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2-cell mouse embryos: possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 44: 678–83.
83. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril* 1996; 66: 787–92.
84. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 265–70.
85. Lessey BA, Castlebaum AJ, Sawin SJ, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 643–9.
86. Gibbons WE. Management of endometriosis in fertility patients. *Fertil Steril* 2004; 81: 1204–5.
87. Devroey P. Ovarian stimulation regimens in women with endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 32: S42–4.
88. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58: 28–31.
89. Deton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54: 1083–8.
90. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 8–12.
91. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699–704.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)