

Standards für die Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit Endometriose an einem klinischen und wissenschaftlichen Endometriosezentrum

Standards Used by a Clinical and Scientific Endometriosis Center for the Diagnosis and Therapy of Patients with Endometriosis




Autoren

Stefanie Burghaus¹, Thomas Hildebrandt¹, Christine Fahlbusch¹, Katharina Heusinger¹, Sophia Antoniadis¹, Johannes Lermann², Janina Hackl¹, Lothar Häberle³, Stefan P. Renner⁴, Peter A. Fasching¹, Matthias W. Beckmann¹, Simon Blum¹

Institute

- 1 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Universitäts-Endometriosezentrum Franken (UEF), Erlangen
- 2 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Bayreuth, Bayreuth
- 3 Abteilung für Biostatistik, Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen
- 4 Frauenklinik, Klinikum Sindelfingen-Böblingen, Böblingen

Schlüsselwörter

Endometriose, Unfruchtbarkeit, Unterleibsschmerzen, Diagnostik

Key words

endometriosis, sterility, lower abdominal pain, diagnostic

eingereicht 26.8.2018

revidiert 30.10.2018

akzeptiert 4.12.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0813-4411>

Online-publiziert 28.2.2019 | Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 487–497 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. Stefanie Burghaus
Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen
Stefanie.Burghaus@uk-erlangen.de



Supporting Information:

<https://doi.org/10.1055/a-0813-4411>

ZUSAMMENFASSUNG

Endometriose zählt zu den häufigsten gutartigen gynäkologischen Erkrankungen. Ein sehr heterogener Symptomkomplex erschwert die Diagnose und die Therapie der Erkrankung. Meist besteht eine mehrjährige Latenz zwischen dem erstmaligen Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung. Ziel der vorliegenden Arbeit sind (1) die Überprüfung von definierten Standards für die Diagnostik und die Therapie von Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose auf ihre Umsetzbarkeit und (2) eine mögliche Nutzung dieses zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen als Grundlage im zertifizierten klinischen und wissenschaftlichen Endometriosezentrum. In der Spezialambulanz für Endometriose wurde ein Standard für die Durchführung dieser Sprechstunde entwickelt. Im Rahmen dieser Spezialambulanz erfolgten 1715 ambulante Patientenvorstellungen von Januar 2014 bis Dezember 2017, wegen der (Verdachts-)Diagnose Endometriose, die nach diesem Standard diagnostiziert und behandelt wurden. Anhand der Dokumentation der Patientinnenakte und des Fragebogens in einer Oracle-basierten Datenbank wurde eine Analyse des aus dieser Sprechstunde hervorgehenden Patientenkollektivs durchgeführt. Zudem wurde ein Vergleich mit dem Patientinnenkollektiv durchgeführt, das sich in anderen Spezialambulanzen vorgestellt hat und bei dem intraoperativ ebenfalls Endometriose diagnostiziert wurde. 41,8% der Patientinnen aus dieser Sprechstunde wurden bei Verdacht auf Endometriose oder dem Rezidiv einer Endometriose operiert. Eine Endometriose konnte bei 81,5% bestätigt werden. Die Schmerzsymptomatik war in 70,1% die Hauptindikation für die Operation, im Vergleichskollektiv war diese 45,1%. Die vorgestellte Strukturierung einer Spezialambulanz für Endometriose als zentraler Bestandteil eines zertifizierten klinischen und wissenschaftlichen Endometriosezentrums ermöglicht eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der Patientinnen mit Endometriose, die Erfüllung der Zertifizierungsvoraussetzungen und das Beantworten von wissenschaftlichen Fragestellungen.

ABSTRACT

Endometriosis is one of the most common benign gynecological diseases. The extremely heterogeneous complex of symptoms complicates the diagnosis and treatment of this disease. In most patients, there is a latency period of several years between the first occurrence of symptoms and the definitive diagnosis. This paper aims (1) to evaluate standards for the diagnosis and treatment of patients with (symptoms suspicious for) endometriosis in terms of feasibility, and (2) to assess the potential use of data collected by a certified clinical and scientific endometriosis center to answer scientific questions. Standards for outpatient consultations were developed for a special endometriosis outpatient clinic. Between January 2014 and December 2017, a total of 1715 outpatients with a suspicion of endometriosis presented to this special endometriosis outpatient clinic; the diagnosis and treatment of patients was carried out in accordance with the developed standards. Data of this patient cohort obtained from patient records created

during outpatient consultations and from a questionnaire recorded in an Oracle-based database was analyzed. The patient cohort was also compared with another patient cohort who had attended different outpatient clinics and had been diagnosed intraoperatively with endometriosis. 41.8% of patients examined during special outpatient consultations had surgery for suspicion or recurrence of endometriosis. Endometriosis was confirmed in 81.5% of cases. Pain symptoms were the main indication for surgery in 70.1% of cases compared to 45.1% of cases in the comparison group. The structured approach used in the special endometriosis outpatient clinic is a key aspect of the care provided by the certified clinical and scientific endometriosis center. It ensures that patients are diagnosed and treated in accordance with guideline recommendations, that diagnosis and treatment comply with certification requirements, and that the collected data can be used to answer scientific questions.

Einleitung

Endometriose ist mit unterschiedlichen klinischen Symptomen verbunden. Die beweisende Diagnosestellung erfolgt durch die diagnostische und ggf. operative Laparoskopie in Zusammenhang mit zyklusabhängigen oder chronischen Schmerzen oder einer Sterilität. Aber auch bei asymptomatischen Patientinnen kann Endometriose als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Circa 25 bis 30% der Frauen zwischen 25 und 35 Jahren sind betroffen [1, 2]. Das Vorliegen einer Endometriose bei Frauen mit einer Sterilität wird mit bis zu 50% noch höher beschrieben [3–5]. Im Jahr 2016 gab es laut Statistischem Bundesamt 27 113 stationäre Krankenhausaufenthalte aufgrund einer konservativen oder operativen Therapie von Patientinnen mit Endometriose. Aufgrund des sehr heterogenen Erscheinungsbilds wird von einer höheren Anzahl von Patientinnen mit nicht operativ diagnostizierter Endometriose ausgegangen [6].

Obwohl die Erkrankung zunehmend in den Fokus der gynäkologischen Forschung rückt, geht man davon aus, dass die durchschnittliche Latenz zwischen dem Auftreten der ersten Beschwerden und der Diagnosestellung rund 10 Jahre beträgt [7]. Diese Zeitverzögerung führt nicht nur zu einer psychischen Belastung der Patientinnen und Einschränkung der Lebensqualität, sondern hat auch gesundheitsökonomische Folgen durch häufig wechselnde Arztbesuche und unnötige oder nicht zielführende diagnostische und therapeutische Maßnahmen sowie eine Verminderung der Erwerbsfähigkeit [8–11]. Die Etablierung einer einheitlichen Struktur einer Spezialambulanz für Endometriose ist notwendig, um dem behandelnden Arzt eine vergleichbare effiziente und zielgerichtete Diagnosefindung zu ermöglichen und somit zeitnah geeignete therapeutische Maßnahmen für die Patientin einzuleiten.

Zur Verbesserung der Qualität der medizinischen Versorgung, Forschung und Lehre wurde 2006 ein Zertifizierungsverfahren der Endometriosezentren durch die Stiftung Endometriose-Forschung (SEF), die European Endometriosis League sowie die Selbsthilfe-

gruppe Endometriose Vereinigung Deutschland e.V. eingeführt [12]. Es gibt ein Stufenkonzept, das die notwendigen Voraussetzungen für eine Zertifizierung festlegt. Dazu gehört unter anderem eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie, die Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen sowie die Dokumentation der Patientenhistorie und jährliche Abgabe eines Berichtes. Unterschieden werden

1. gynäkologische Praxen,
2. Zentren für Reproduktionsmedizin,
3. Rehabilitationskliniken,
4. Zentren mit einem einzelnen Endometrioseoperateur und
5. Kliniken und operative Tageskliniken, die sich als klinisches oder klinisches und wissenschaftliches Endometriosezentrum zertifizieren lassen können.

Dieser Zertifizierungsprozess wird auch von den Patientinnen registriert. In einer multizentrischen Studie wurden 2500 Patientinnen zu ihrem Wissensstand über zertifizierte Zentren befragt und 43,8% gaben an, sich bewusst für die Diagnostik und Behandlung an ein zertifiziertes Zentrum gewandt zu haben [13].

Ziel der folgenden Untersuchung ist es, im Rahmen einer Machbarkeitsstudie definierte Standards zur Diagnostik und Therapie einer Patientin mit (Verdacht auf) Endometriose in einem zertifizierten klinischen und wissenschaftlichen Endometriosezentrum auf ihre Umsetzbarkeit zu überprüfen und das Patientinnenkollektiv bei Stellung der Diagnose Endometriose dahingehend zu analysieren, ob wissenschaftliche Fragestellungen zusätzlich dazu zu beantworten zu sind. Die Organisationsstruktur in einer Spezialambulanz für Endometriose hinsichtlich Diagnostik und Therapie soll beispielhaft definiert und somit ein klinisch-fachlicher Standard etabliert werden.

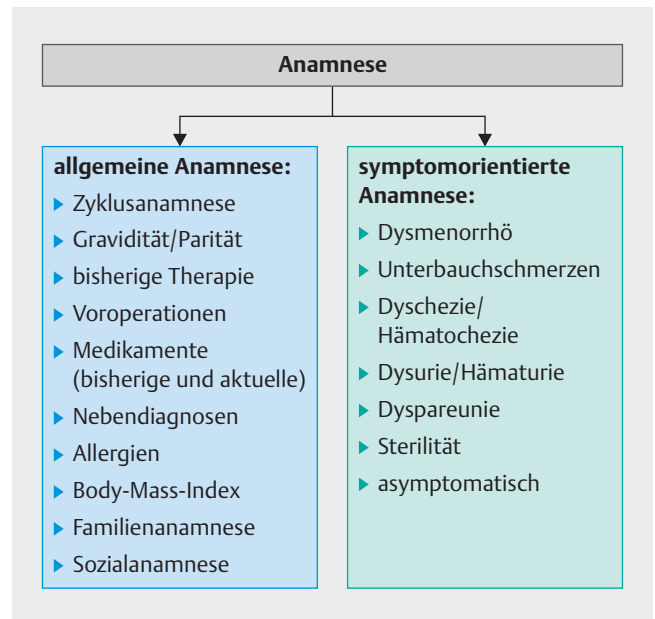
Patientinnen und Methoden

An der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen wurde mit der Zertifizierung als Endometriosezentrum der höchsten Stufe im Jahr 2006 eine standardisierte Spezialambulanz für Endometriose etabliert. Diese findet 2-mal wöchentlich statt und wird von Fachärzten mit Qualifikations-/Fortbildungsnachweis auf dem Gebiet der Endometriose durchgeführt. Die Vorstellung der Patientin erfolgt entweder auf Empfehlung des niedergelassenen Frauenarztes oder auf Eigeninitiative und Recherche der betroffenen Patientin. Ausgehend von den Hauptsymptomen wurde ein Diagnostik- und Therapiekonzept definiert, das im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie retrospektiv auf seine Umsetzbarkeit überprüft wurde.

Standard für den Ablauf einer Spezialambulanz für Endometriose als Bestandteil des zertifizierten Endometriosezentrums

Vor der ärztlichen Vorstellung erhält die Patientin einen Anamnesebogen zur Erhebung der allgemeinen und gynäkologischen Anamnese. Zudem wird ein spezifischer Fragebogen, der endometriosetypische Beschwerden abfragt, ausgeteilt. Zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen erhält die Patientin neben dem Anamnesebogen einen Fragebogen zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen. Im darauffolgenden ausführlichen Gespräch mit dem behandelnden Arzt werden die einzelnen Antworten gemeinsam besprochen und ergänzt. Es erfolgt eine symptomorientierte Anamnese unter Berücksichtigung endometriosetypischer Symptome (► **Abb. 1**). Hierbei wird insbesondere Wert auf die Angabe eines Schmerzwertes auf einer numerischen Analogskala von 1 bis 10 gelegt.

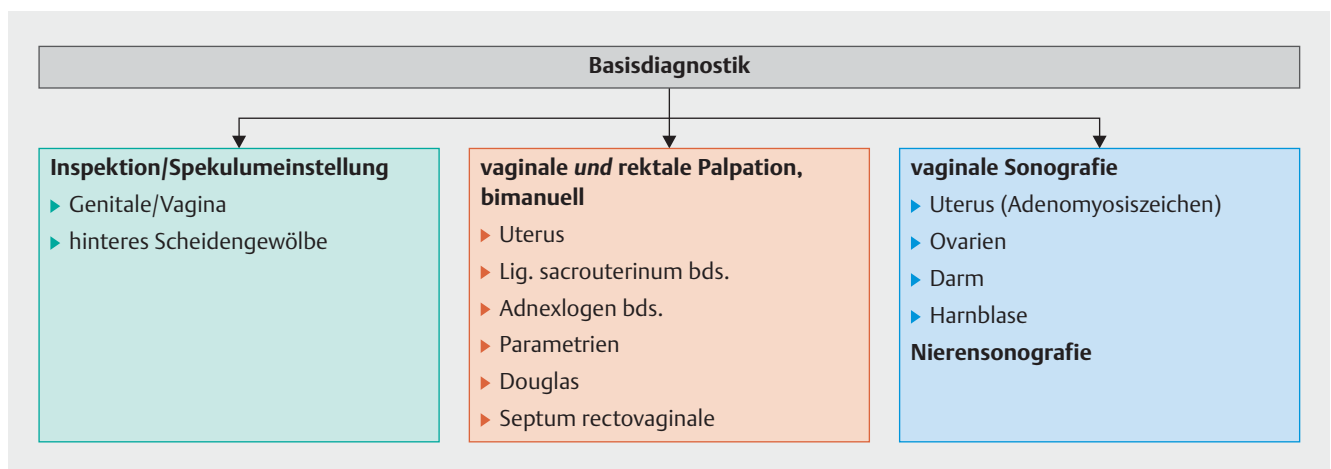
Im Folgenden schließt sich als erste diagnostische Maßnahme die allgemeine gynäkologische Untersuchung und Sonografie an (► **Abb. 2**). Mittels Sonografie alleine kann weder die Diagnose noch der Ausschluss einer Endometriose erfolgen. Allerdings kann hierdurch eine Endometriosezyste im Bereich des Ovars (sogenanntes Endometriom), die Beschaffenheit des Uterus, inklusive Hinweise auf das Vorliegen einer Adenomyosis uteri, Adhäsionen



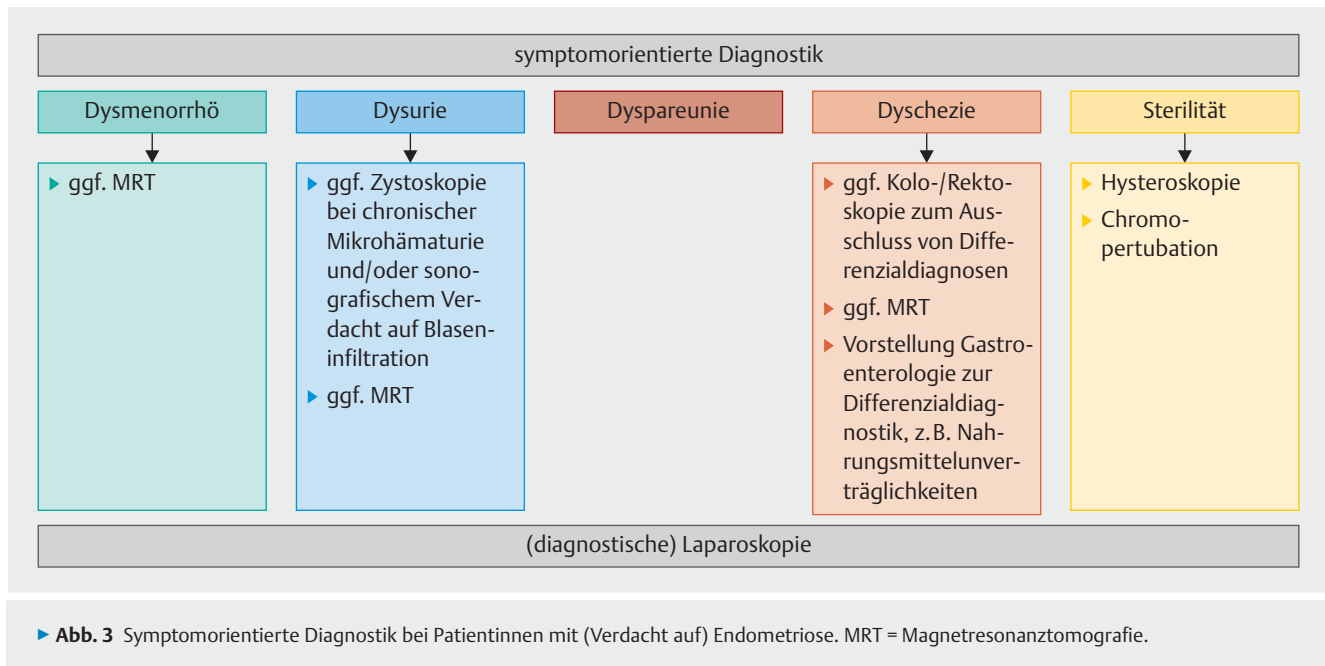
► **Abb. 1** Standard zur allgemeinen und symptomorientierten gynäkologischen Anamnese bei (Verdacht auf) Endometriose.

des inneren Genitales bzw. eine Verschieblichkeit des Uterus oder eine Verdickung der Darmwand bei Darmbefall, festgestellt werden [14–16]. Neben dem gynäkologischen Ultraschall sollte auch eine Nierensonografie zum Ausschluss einer asymptomatischen Harnstauungsniere bei tief infiltrierender Endometriose mit möglichem Ureterbefall erfolgen.

Um endometriosetypische Symptome abzuklären, kann eine symptomorientierte Diagnostik eingeleitet werden (► **Abb. 3**). Hinsichtlich der Diagnostik einer tiefinfiltrierenden Endometriose ist die klinische Untersuchung nur begrenzt aussagekräftig. Für die Bestimmung des Ausmaßes ist bei bestimmten Fragestellungen z.B. einer tief infiltrierenden Endometriose des Ureters mit



► **Abb. 2** Standard zur Basisdiagnostik bei Patientinnen bei (Verdacht auf) Endometriose. bds. = beidseits.



Hydronephrose eine Bildgebung im Sinne einer Kernspintomografie notwendig. Die Kernspintomografie (MRT) und die transvaginale Sonografie sind hinsichtlich der Diagnosestellung äquivalent. Das MRT weist aber eine höhere Sensitivität hinsichtlich der Detektion von Endometrioseherden in der Vagina und der Ligg. sacrouterina auf [17]. Bei chronischen Unterbauchschmerzen ist die differenzialdiagnostische Abklärung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie eines Reizdarmsyndroms als Ausschlussdiagnose in enger Kooperation mit der Gastroenterologie empfehlenswert.

Der dritte und letzte Schritt des Behandlungsalgorithmus beinhaltet die Erstellung eines leitliniengerechten, individuellen und falls erforderlich auch interdisziplinären Therapiekonzepts (▶ **Abb. 4**). Hierbei stützt sich die Behandlung der Endometriose grundsätzlich auf 2 Säulen: ein operatives versus ein konservatives Vorgehen [18–20]. Bei der Therapieentscheidung steht zum einen die Symptomatik, beziehungsweise der Vorstellungsgrund der Patientin in der Sprechstunde im Vordergrund, zum anderen aber auch der Zeitpunkt der Diagnosestellung, ob eine Primärdiagnose gestellt wird oder eine Rezidivsituation besteht. Grundsätzlich kann eine definitive Diagnosestellung nur histologisch erfolgen. Goldstandard zur Symptomkontrolle ist die operative Entfernung der Endometrioseherde [20–22]. Hinsichtlich der Exzision von Endometriomen sollte die Indikation zur operativen Entfernung auch unter dem Aspekt der Reduzierung der ovariellen Reserve durch rezidivierende operative Entfernungen betrachtet werden. Weitere Indikationen zur endoskopischen Therapie bei rezidivierender Endometriose sind therapieresistente Schmerzen oder Organdestruktion. Stehen nicht die Schmerzen, sondern ein unerfüllter Kinderwunsch im Vordergrund, so empfiehlt sich in den meisten Fällen in Abhängigkeit vom Alter und der Ovarreserve in der Primärsituation ein operatives Vorgehen zur Entfernung der Endometrioseherde sowie anschließend eine Vorstellung in einer Sprechstunde für Reproduktionsmedizin. Liegt eine Endo-

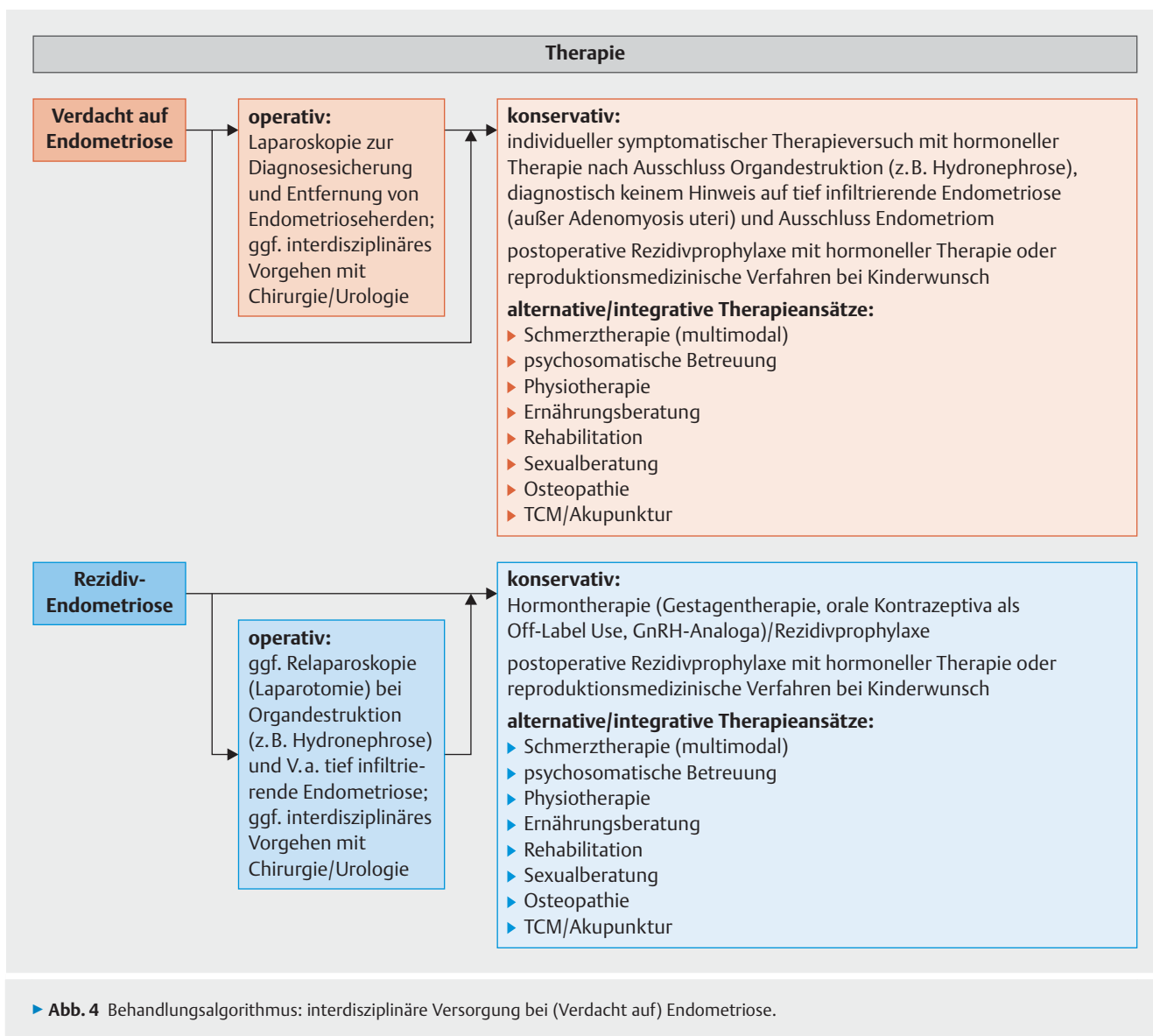
metriose mit dem Stadium rASRM I oder II vor, ermöglicht die Ab- lation oder Exzision der Endometrioseherde eine Steigerung der Fertilitätsrate [23]. Ein patienten- und zielorientiertes Vorgehen ist essenziell, um eine individuelle Lösung für die Patientinnen zu finden [24]. Auch sollte die Überprüfung einer Studienteilnahme erfolgen, um neue Therapiekonzepte zu etablieren [25, 26].

Eine hormonelle medikamentöse Therapie sollte als Rezidivprophylaxe postoperativ eingesetzt werden und als Langzeittherapieoption zur Prävention eines Endometrioserezidivs dienen [18, 27]. Die Behandlung ist mittels Gestagenpräparat, oralen Kontrazeptiva im Off-Label-Use oder GnRH-Analoga möglich [18].

Als ergänzende Therapiemaßnahme kann bei fortbestehender, postoperativer Schmerzsymptomatik eine Vorstellung in der Schmerzambulanz angeschlossen werden [28]. Als weitere Therapiemöglichkeiten können eine Physiotherapie, Ernährungsberatung oder Rehabilitation in Betracht gezogen werden, sowie als individuelle Therapieversuche Osteopathie und traditionelle chinesische Medizin (TCM). Das interdisziplinäre Konzept sieht neben den operativen und medikamentösen Maßnahmen ebenso die Integration psychosomatischer Therapieansätze bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen und Sterilität vor.

Multidisziplinäre Konzepte sind für Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen sinnvoll [29, 30]. Durch die Integration einer psychosomatischen Betreuung lässt sich die Lebensqualität der Betroffenen sowie der Umgang mit chronischen Schmerzen im Alltag deutlich verbessern, wodurch sich letztendlich auch die Therapieergebnisse positiv beeinflussen lassen [22, 31].

Zur Therapiekontrolle wird eine Kontrolle im Rahmen der Spezialambulanz für Endometriose oder beim weiterbehandelnden niedergelassenen Frauenarzt mit der Patientin vereinbart.



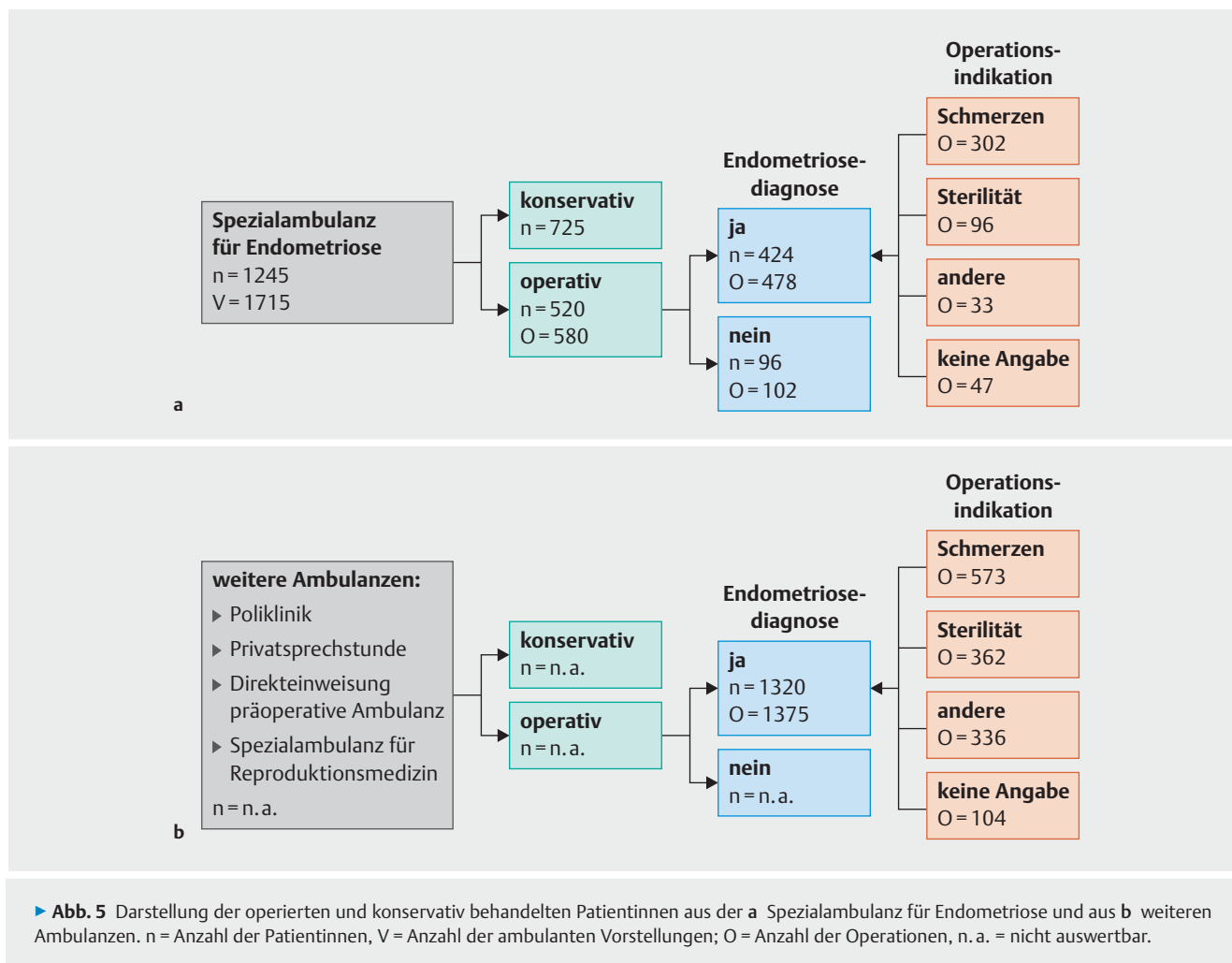
Deskriptive Analyse der behandelten Patientinnen

Im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2016 wurden die Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose analysiert, die sich in der Spezialambulanz für Endometriose am Universitäts-Endometriosezentrum Franken (UEF) vorstellten. Von diesem Kollektiv wurden die Patientinnen für die weitere Auswertung ausgewählt, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2017 operiert wurden. Der ausgewählte Zeitraum wurde hierbei um ein Jahr erweitert, um die Patientinnen, bei denen in der Ambulanz eine Operation indiziert wurde, auch zu erfassen. Hierbei konnten nur Patientinnen berücksichtigt werden, die an der Frauenklinik des Universitätsklinikum Erlangen operiert wurden.

Zudem wurden die Patientinnen berücksichtigt, bei denen vom 01.01.2014 bis 31.12.2017 ebenfalls eine Endometrioseerkrankung während einer Operation diagnostiziert wurde. Diese Patientinnen stellten sich zuvor in anderen Ambulanzen, wie der Poliklinik, der Privatsprechstunde, der präoperativen Ambulanz oder in der Spezialambulanz für gynäkologische Endokrinologie

und Reproduktionsmedizin aufgrund von unklaren Unterbauchschmerzen oder einer Sterilität vor.

Die anamnestischen, klinischen und operativen Patientendaten wurden in der IEEP-(International-Endometriosis-Evaluation-Program-)Datenbank, einer Oracle-basierten Datenbank, erhoben. Bei der IEEP-Datenbank handelt es sich um ein multizentrisches, onlinebasiertes Dokumentationssystem, welches seit dem 01.01.2014 die anamnestischen und klinischen Daten von Patientinnen mit Endometriose erfasst. Bis zum aktuellen Zeitpunkt, Juni 2018, sind deutschlandweit an verschiedenen Zentren bereits über 8000 Patientinnen erfasst worden. Die Patientenhistorie sowie die klinischen Untersuchungsbefunde werden mittels eines Electronic Case Report Form (eCRF) dokumentiert. Zudem füllt jede Patientin einen Fragebogen für wissenschaftliche Fragestellungen aus (Supplement). Dies ist sowohl für die Weiterentwicklung und Verbesserung der bisher etablierten Standards als auch für die Grundlage aktueller Forschungsvorhaben hilfreich [32].



Anhand der IEEP-Datenbank erfolgte eine Subanalyse der Patientinnen aus der Spezialambulanz für Endometriose und aus weiteren Ambulanzen nach Alter bei der Erstoperation, Alter der Menarche, Zykluslänge, Blutungsdauer, Body-Mass-Index (BMI), Einnahme von Kontrazeptiva (jemals und aktuell), inzidenter oder prävalenter Endometriose, Indikation zur Operation, Operationsmethode (minimalinvasiv/offen/intraoperativer Wechsel von minimalinvasiv zu offen), ASRM-Klassifikation, tief infiltrierender Endometriose, histologischer Sicherung und Durchführung einer Hysterektomie.

Ergebnisse

Im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2016 stellten sich 1245 Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose in 1715 ambulanten Visiten in der Spezialambulanz für Endometriose vor (► **Abb. 5a**). Von diesem Kollektiv wurden 520 Patientinnen im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2017 operiert. Zudem wurde bei weiteren 1375 Patientinnen vom 01.01.2014 bis 31.12.2017 ebenfalls Endometriose während einer Operation diagnostiziert. Das Patientinnenkollektiv der operierten Patientinnen, sowohl aus der Spezialambulanz als auch aus weiteren Ambulanzen, wird in

► **Tab. 1** beschrieben. Die Patientinnen wurden alle nach dem am UEF etablierten Diagnostik- und Therapiekonzept behandelt.

Indikation zur Operation

Im Folgenden wurde untersucht, bei wie vielen Patientinnen aus der Spezialambulanz für Endometriose die Indikation zur Operation gestellt wurde. Mehr als ein Drittel der Patientinnen (41,8%; n = 520), die sich zwischen 2014 und 2016 in der Spezialambulanz für Endometriose vorstellten, wurden daraufhin bei Verdacht auf Endometriose bzw. Verdacht auf Endometrioserezidiv im Zeitraum 2014–2017 operiert (► **Abb. 5a**). Insgesamt wurde bei 424 (81,5%) von den genannten 520 Patientinnen intraoperativ Endometriose in 478 durchgeführten Operationen nachgewiesen.

Die Hauptindikation für die Durchführung der Operation waren Schmerzen (70,1%; n = 302). Das Vorliegen einer primären oder sekundären Sterilität wurde bei 22,3% (n = 96) der Eingriffe als Operationsindikation angeführt. Lediglich 7,7% (n = 33) der Patientinnen wurden aufgrund anderer Gründe, wie z. B. ein suspekter Ovarialbefund, operiert. Die Anzahl an Re-Operationen in diesem Zeitraum, also die Anzahl an Patientinnen, die mehr als einmal operiert wurden, betrug 47 Patientinnen (9,8%). Teilweise wurden diese wiederholten Operationen aufgrund von Endometrioserezidiven durchgeführt. Zum anderen erfolgten diese aber

► **Tab. 1** Charakteristik der operierten Patientinnen mit Diagnose einer Endometriose.

Parameter	Spezialambulanz für Endometriose	weitere Ambulanzen	gesamt
	n = 424	n = 1320	n = 1744
Alter bei Erstoperation (Jahre)	32,9 (7,8, 399)*	34,9 (8,3, 1242)*	34,4 (8,2, 1642)*
Alter der Menarche (Jahre)	12,9 (1,5, 398)*	13,0 (1,5, 1179)*	12,9 (1,5, 1577)*
Zykluslänge bei Erstvorstellung (Tage)	28,7 (7,4, 229)*	28,0 (5,3, 686)*	28,2 (5,9, 915)*
Blutungsdauer bei Erstvorstellung (Tage)	5,4 (1,6, 279)*	5,4 (1,9, 896)*	5,4 (1,8, 1175)*
Body-Mass-Index bei Erstvorstellung (kg/m ²)	24,1 (5,0, 327)*	24,3 (5,1, 1060)*	24,3 (5,1, 1384)*
Einnahme von Kontrazeptiva (jemals) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	417 (100%)	1300 (100%)	1717 (100%)
▪ ja	246 (59,0%)	476 (36,6%)	722 (42,1%)
▪ nein	6 (1,4%)	49 (3,8%)	55 (3,2%)
▪ unbekannt	165 (39,6%)	775 (59,6%)	940 (54,7%)
Einnahme von Kontrazeptiva (aktuell) zum Zeitpunkt der Ersterstvorstellung	418 (100%)	1301 (100%)	1719 (100%)
▪ ja	140 (33,5%)	305 (23,4%)	445 (25,9%)
▪ nein	272 (65,1%)	951 (73,1%)	1223 (71,0%)
▪ unbekannt	6 (1,4%)	45 (3,5%)	51 (3,0%)
Endometriose prävalent/inzident bei Erstvorstellung	390 (100%)	1218 (100%)	1608 (100%)
▪ prävalent	224 (57,4%)	194 (15,9%)	418 (26,0%)
▪ inzident	166 (42,6%)	1024 (84,1%)	1250 (74,0%)

* Mittelwert (Standardabweichung, Anzahl an Patientinnen)

auch, wenn sich intraoperativ eine ausgeprägte Darmendometriose zeigte und im Verlauf ein interdisziplinärer Folgeeingriff zur Darmteilresektion durchgeführt wurde.

Patientinnenkollektiv aus anderen Spezialambulanzen

An der Frauenklinik wurden in den Jahren 2014 bis 2017 insgesamt 1853 Operationen an 1744 Patientinnen mit einer intraoperativen Diagnose einer Endometriose durchgeführt. Es ergibt sich damit eine Differenz von 1320 Patientinnen, die operiert wurden und keine präoperative Vorstellung in der Spezialambulanz für Endometriose hatten (► **Abb. 5b**). Dieses Kollektiv von 75,7% der operierten Patientinnen besteht entweder aus Patientinnen mit intraoperativen Zufallsbefunden bei Operationen, die aus anderen Gründen durchgeführt wurden, oder aus Patientinnen, die sich beispielsweise in der Spezialambulanz für Reproduktionsmedizin, in der Privatsprechstunde, in der Poliklinik oder direkt in der präoperativen Sprechstunde aufgrund einer Sterilität oder Unterbauschmerzen vorgestellt haben.

Bei der Untersuchung der Hauptindikation für die Operation zeigt sich, dass Schmerz mit einem Anteil von 45,1% deutlich seltener genannt wird. Beinahe gleich häufig werden als Hauptindikation für die Operation eine Sterilität mit 28,5% und andere Gründe mit 26,4% angegeben.

Der Anteil laparoskopischer Operationen mit 96,9%, die Rate der histologischen Sicherung der Endometriose (90,0%), sowie die Ausprägung der Endometriose anhand des rASRM Scores ist

mit dem Anteil bei Patientinnen aus der Endometriose-Sprechstunde vergleichbar.

Operativer Verlauf und intraoperative Befunde

Der weitaus größte Anteil der Operationen erfolgte laparoskopisch (95,9%), wobei in 10 Fällen intraoperativ ein Wechsel von laparoskopischer Operation zu Laparotomie hin erfolgte. Gründe hierfür waren bei 6 interdisziplinären Operationen eine gemeinsam mit den Chirurgen durchgeführte Darmteilresektion. In 2 Fällen erfolgte die sekundäre Laparotomie zur Myomenukleation beziehungsweise Bergung eines großen Uterus myomatosus. Die verbleibenden 2 Operationen wurden mit den Urologen durchgeführt, hierbei erfolgte 1-mal eine Nephrektomie und 1-mal eine Ureterneuimplantation aufgrund einer Endometriose.

In 63,1% der Fälle lag ein rASRM Stadium I–II vor. Eine histologische Sicherung erfolgte in 93,7% der durchgeführten Operationen (► **Tab. 2**). Bei den Patientinnen, bei denen intraoperativ keine histologische Sicherung durchgeführt wurde, lag bei 19 Patientinnen klinisch eine Adenomyosis uteri vor und es wurde keine Hysterektomie durchgeführt. In lediglich 2 Fällen wurde makroskopisch der Verdacht auf Endometriose gestellt, der sich histologisch nicht bestätigte. In den übrigen Fällen, in denen keine histologische Sicherung erfolgte, handelt es sich um Operationen mit 2-zeitigem Vorgehen, das heißt in der 1. Operation zeigte sich ein ausgedehnter Befall mit tief infiltrierender Endometriose und daher Entscheidung zum Abbruch der Operation, woraufhin erst in der 2. Operation eine Diagnosesicherung anhand von Darmteil-

► **Tab. 2** Beschreibung der Operationen.

Parameter	Spezialambulanz für Endometriose	weitere Ambulanzen	gesamt
	O = 478	O = 1375	O = 1853
Indikation zur Operation	431 (100%)	1271 (100%)	1702 (100%)
▪ Schmerzen	302 (70,07%)	573 (45,1%)	875 (51,4%)
▪ Sterilität	96 (22,27%)	362 (28,5%)	458 (26,9%)
▪ andere	33 (7,66%)	336 (26,4%)	369 (21,7%)
Operationsmethode	441 (100%)	1273 (100%)	1714 (100%)
▪ minimalinvasiv	423 (95,9%)	1233 (96,9%)	1656 (96,6%)
▪ Laparotomie	4 (0,9%)	16 (1,3%)	20 (1,1%)
▪ intraoperativer Wechsel	10 (2,3%)	16 (1,3%)	26 (1,5%)
▪ andere	4 (0,9%)	7 (0,5%)	11 (0,6%)
▪ unbekannt	0 (0,0%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
rASRM	404 (100%)	1195 (100%)	1599 (100%)
▪ Stadium 0	21 (5,2%)	80 (6,7%)	101 (6,3%)
▪ Stadium I	143 (35,4%)	564 (47,2%)	707 (44,2%)
▪ Stadium II	93 (23,0%)	210 (17,6%)	303 (18,9%)
▪ Stadium III	53 (13,1%)	146 (12,2%)	199 (12,4%)
▪ Stadium IV	82 (20,3%)	132 (11,0%)	214 (13,4%)
▪ unbekannt	12 (3,0%)	63 (5,3%)	75 (4,7%)
tief infiltrierende Endometriose	442 (100%)	1275 (100%)	1717 (100%)
▪ ja	327 (74,0%)	779 (61,1%)	1106 (64,4%)
▪ nein	112 (25,3%)	471 (36,9%)	583 (34,0%)
▪ unbekannt	3 (0,7%)	25 (2,0%)	28 (1,6%)
histologische Sicherung	442 (100%)	1275 (100%)	1717 (100%)
▪ ja	414 (93,7%)	1147 (90,0%)	1561 (90,9%)
▪ nein	28 (6,3%)	125 (9,8%)	153 (8,9%)
▪ unbekannt	0 (0,0%)	3 (0,2%)	3 (0,2%)
Hysterektomie	445 (100%)	1279 (100%)	1724 (100%)
▪ ja	47 (10,6%)	153 (12,0%)	200 (11,6%)
▪ nein	398 (89,4%)	1126 (88,0%)	1524 (88,4%)

O = Anzahl der Operationen; rASRM = Einteilung der American Society for Reproductive Medicine

resektion oder Ureterteilresektion erfolgte. Eine Hysterektomie erfolgte in 10,6% der dokumentierten Fälle.

Postoperativer Verlauf

Jede Patientin bekommt nach der Operation schriftliche Therapieempfehlungen im Arztbrief ausgehändigt. Diese beinhaltet unter anderem den Zeitraum der postoperativen Kontrolluntersuchungen, gegebenenfalls Empfehlungen zu einer medikamentösen Symptomkontrolle und Rezidivprophylaxe oder zum weiteren Vorgehen bei primärer oder sekundärer Sterilität. Hier sollte die Vorstellung in einer Spezialambulanz für Reproduktionsmedizin erfolgen. Die postoperativen Kontrollen wurden entweder in der Frauenklinik oder bei den niedergelassenen Frauenärzten durchgeführt. 16,0% (n = 68) der operierten Patientinnen aus der Spezialambulanz für Endometriose mit nachgewiesener Endometriose stellten sich innerhalb eines Jahres in unserer Klinik zur (postope-

rativen) Kontrolle vor. Dies sind vor allem Patientinnen, bei denen interdisziplinäre Operationen zusammen mit den Chirurgen und Urologen durchgeführt wurden und spezifische Kontrollen notwendig sind.

Diskussion

An einem zertifizierten klinischen und wissenschaftlichen Endometriosezentrum wurde ein Standard zum Ablauf einer Spezialambulanz für Endometrioseerkrankungen erstellt, der klinische Schritte in Diagnostik und Therapie verbindlich festlegt und zudem die Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen ermöglicht. Dieser lehnt sich an die internationalen Empfehlungen der S2k-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Endometriose [20] und der European Society of Human Reproduction and Embryology an [33]. Ein Vergleich mit der Literatur zeigte, dass aktu-

ell kein vergleichbares standardisiertes Vorgehen für Spezialambulanz für Endometriose publiziert wurde. International gibt es Versuche, das Management der Behandlung von Endometriose zu standardisieren und die nationalen Therapieempfehlungen zu vergleichen. Eine individualisierte Diagnostik und Behandlung in zertifizierten Expertenzentren sollte jeder Patientin mit Endometriose zugänglich sein [34]. Insbesondere eine qualitativ hochwertige und fundierte Anamnese kann für die Lokalisation der Endometrioseherde hinweisend sein und kann in Zusammenschau mit den Befunden einer nichtinvasiven Diagnostik den Verdacht auf das Vorliegen von Endometriose erhärten [35,36]. Anamnese und gynäkologische Untersuchung zusammen haben eine Sensitivität von ca. 80% für die Diagnosestellung der Endometriose, wobei die endgültige Diagnosesicherung bisher ausschließlich histologisch erfolgt.

Es gibt ein symptombasiertes Vorhersagemodell zur besseren Selektion der zu operierenden Patientinnen. Die Selektion der Patientinnen, die operiert werden und tatsächlich eine histologisch gesicherte Endometriose aufweisen, war bei rASRM Stadium III und IV höher. Im Vergleich zeigt sich vor allem für geringer ausgeprägte Endometriosestadien (Stadium I und II) ein schlechteres Verhältnis [37]. Auch in der vorliegenden Studie konnte bei über 80% der operierten Patientinnen eine Endometriose nachgewiesen werden. Grundsätzlich korreliert die Ausprägung der Schmerzsymptomatik nicht direkt mit der Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose [38,39]. Auch unsere Daten können eine Zunahme des rASRM Scores bei ausgeprägter klinischer Symptomatik nicht bestätigen (data not shown).

Bei Frauen mit milden bzw. moderaten Unterbauchschmerzen und regelrechter Ultraschalluntersuchung gibt es Fachgesellschaften, die einen primären konservativen, medikamentösen Therapieansatz befürworten [33,40]. Es gibt aber keine Daten, die eine Überlegenheit dieses Vorgehens nachweisen, sodass dies mit der Patientin individuell abgestimmt werden sollte.

Eine Betrachtung der Operationsindikationen gibt Aufschluss über das Kollektiv, das sich in der Spezialambulanz für Endometriose vorstellt. Unklare Unterbauchschmerzen sind in bis zur Hälfte der Fälle mit Endometriose vergesellschaftet [35]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass 70,1% der Operationen bei Patientinnen aus der Spezialambulanz für Endometriose und 45,1% der Operationen bei Patientinnen aus anderen Sprechstunden aufgrund von Schmerzen durchgeführt wurden. Die niedrige Zahl von Patientinnen mit Sterilität aus der Spezialambulanz für Endometriose kann dadurch erklärt werden, dass Patientinnen mit Sterilität in der Regel in der Spezialambulanz für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin des Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken vorstellig sind und sich nicht primär an das Endometriosezentrum wenden. Bei dem Kollektiv von Patientinnen aus anderen Sprechstunden geht die niedrige Operationsindikation wegen Schmerzen hauptsächlich zulasten anderer Befunde, wie Uterus myomatosus, Ovarialzysten oder Sterilität.

Der Durchführung von Operationen zur Diagnostik und Sanierung von Endometriose kommt ein besonderer Stellenwert zu. Bisher zeigte keine der bildgebenden Untersuchungsmethoden eine gleichwertige Genauigkeit bezüglich der Diagnostik einer Endometriose im Vergleich zur Operation [41], sodass diese zur Diagnosesicherung nach wie vor der Goldstandard bleibt. Im Falle

von rezidivierender Endometriose sollte aufgrund der möglichen negativen Folgen dieser invasiven Maßnahme, wie Verwachsungen, Verlust von funktionellem Ovargewebe oder Verletzungen von Organen, die Indikation zur Operation aber streng und restriktiv gestellt werden [24,42]. Zeigt sich im Rahmen der operativen Abklärung eine Endometriose r-ASRMi/II, die resektabel erscheint, sollte in gleicher Sitzung eine möglichst vollständige Endometrioseanierung erfolgen. Im Falle einer Endometriose rASRM III/IV ist ein individualisiertes Vorgehen entsprechend der im Vordergrund stehenden und mit der Patientin vorab vereinbarten Therapieziele (Schmerzlinderung vs. Schwangerschaft) zu empfehlen. Im Rahmen der operativen Sanierung bei ovarieller Endometriose ist insbesondere bei Patientinnen mit zukünftigem Kinderwunsch ein besonderes Augenmerk auf die bestmögliche, langfristige Erhaltung der ovariellen Reserve zu richten.

Ein höheres Risiko für erneute Operationen aufgrund einer Endometriose ist für Frauen unter 30 Jahren beschrieben [43]. Die Therapieerfolge hinsichtlich der Verbesserung der Schmerzsymptomatik sind bei der 1. Operation besser als bei Folgeoperationen. Bei Abboth et al. zeigt sich eine Reduktion der Schmerzsymptomatik von 83% in den ersten 6 Monaten im Vergleich zu 53% für Folgeeingriffe [21]. Erfahrene Operateure sowie leitliniengerechte Empfehlungen zur Nachbehandlung und die Einbindung in interdisziplinäre Therapiekonzepte sollen die Rate an Re-Operationen verringern, wobei eine bekannte, krankheitstypische Rezidivrate der Endometriose mit berücksichtigt werden muss [44]. Trotzdem sind auch nach vollständiger Entfernung der Endometrioseherde Rückfallraten zwischen 10 und 55% innerhalb der ersten 12 Monate beschrieben [45].

Um diesen Umständen gerecht zu werden, ist es sinnvoll, Patientinnen mit einer entsprechenden Vorgeschichte in einem Endometriosezentrum zu betreuen. Dies spiegelt sich auch in unseren Zahlen wider. So wurde nach Vorstellung in der Spezialambulanz für Endometriose bei 49,2% aller Patientinnen eine Operation bei bereits vorbekannter Endometriose meist aufgrund therapieresistenter Schmerzen durchgeführt. Die Patientinnen in der Spezialambulanz für Endometriose waren zudem zu einem Großteil bereits vortherapiert, was sich an der Rate der Kontrazeptiva-Einnahme von 59,1% zeigt. Dem gegenüber hatten Patientinnen aus anderen Sprechstunden zu 89,9% keine zuvor operativ gesicherte Endometriose und wiesen deutlich seltener eine Kontrazeptiva-Vortherapie auf (36,6%). Die operativen Qualitätskriterien unterscheiden sich nicht zwischen Patientinnen aus der Spezialambulanz für Endometriose und Patientinnen aus anderen Ambulanzen.

Es wurden insgesamt 96,6% der Eingriffe minimalinvasiv durchgeführt. Hierdurch wird durch die Vergrößerung eine bessere Visualisierung des Peritoneums mit einfacherer Detektion und Resektionsmöglichkeit von Endometrioseherden ermöglicht. Insgesamt wurde mit 90,9% ein hoher Anteil der intraoperativen Verdachtsdiagnose einer Endometriose histologisch gesichert. Bei den Operationen ohne histologische Sicherungen handelte es sich in der Mehrheit der Fälle um das Vorliegen einer Adenomyosis uteri. Für den Nachweis einer Adenomyosis uteri ist kein Routineverfahren etabliert, sodass sich die operative Sicherung der Adenomyosis uteri schwierig gestaltet. Im Patientinnenkollektiv gibt es insgesamt einen hohen Anteil an tief infiltrierender Endome-

triose, dies lässt sich vor allem auch auf Patientinnen mit alleiniger Adenomyosis uteri zurückführen.

Zu einem der Qualitätskriterien hinsichtlich der Zertifizierung eines Endometriosezentrums gehören postoperative Kontrollen. Aktuell stellten sich 16,0% der Patientinnen, die aufgrund von Endometriose operiert wurden, zur postoperativen Kontrolle erneut in unserer Klinik vor. Die niedergelassenen, betreuenden und als Kooperationspartner des Endometriosezentrums fungierenden Frauenärzte erhalten schriftliche Therapieempfehlungen und vervollständigen somit das postoperative Versorgungsnetzwerk. Eine Rezidivprophylaxe sollte allen operierten Patientinnen ohne Kinderwunsch oder Kontraindikationen angeboten werden und reduziert das Wiederauftreten endometriosetypischer Beschwerden sowie die Entstehung von Endometriomen [18,46]. Patientinnen, die sich im Rahmen des Versorgungsnetzwerks bei den niedergelassenen Kollegen vorstellen, konnten in der aktuellen Datenauswertung nicht erfasst werden und liefern eine mögliche Erklärung für den niedrigen Anteil des im Zentrum erfolgten postoperativen Kontrolluntersuchungen.

Der hier präsentierte Standard zum Ablauf einer Spezialambulanz für Endometriose sowie die Auswertung des Kollektivs hat Stärken und Schwächen. Zum einen geht eine Etablierung einer Spezialambulanz und der entsprechenden Datenanalyse mit einem erhöhten Personal-, Dokumentations- und Zeitaufwand einher und erfordert demnach zusätzliche personelle Ressourcen. Zum anderen stellt sich ein Großteil der Patientinnen mit intraoperativer Diagnose einer Endometriose in anderen Ambulanzen vor. Die Diagnostik und Behandlung läuft zwar nach demselben festgelegten Standard ab, aber aufgrund der Inkonsistenz der kodierten ambulanten Besuche können die Patientinnen, die sich in diesen Ambulanzen mit V. a. Endometriose oder V. a. Endometrioserezidiv ambulant vorgestellt haben und konservativ behandelt wurden oder bei denen sich intraoperativ eine Endometriose nicht bestätigt hat, nicht zur Auswertung herangezogen werden. Des Weiteren wurde bisher nicht erfasst, ob die Patientin sich auf Anraten des Frauenarztes, eines ambulanten Endometriosezentrums oder auf Eigeninitiative in der Sprechstunde vorstellte. Mit dieser Kenntnis könnte ein gezielter Ansatz entwickelt werden, um mehr Patientinnen dieser Sprechstunde zuzuführen und auf das Thema Endometriose aufmerksam zu machen.

Zu den Stärken kann die hohe Anzahl an behandelten Patientinnen gezählt werden sowie die anhand des wissenschaftlichen Fragebogens mögliche Analyse der Charakteristika der operierten Patientinnen. Zudem stellt die Zentrumsstruktur ein Marketinginstrument zur Patientinnenrekrutierung und -bindung an das Zentrum dar.

Der hier publizierte Standard einer Spezialambulanz für Endometriose hat besondere Relevanz für den Alltag von Gynäkologen. Eine patientenzentrierte und zielorientierte Therapiefindung kann dadurch gewährleistet werden. Dies zeigt sich insbesondere in der hohen Sensitivität bezüglich der Indikation zur Operationsstellung. Das in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Konzept soll als Beispiel dienen und kann in jedem Zentrum für Endometriose entsprechend der vorliegenden Infrastruktur umgesetzt bzw. entsprechend der Voraussetzungen angepasst werden. Vor allem in Anbetracht der teilweise uneinheitlichen Empfehlungen für einen standardisierten Therapiealgorithmus für an Endometriose er-

krankter Frauen soll hiermit eine Lücke geschlossen werden. Durch die ambulante Vorstellung in der Sprechstunde wird eine Vertrauensbasis mit der Klinik hergestellt und eine Anbindung der Patientin an die behandelnde Klinik ermöglicht. Für die Patientin besteht somit der Vorteil der Durchführung der Operation an einem zertifizierten Zentrum für Endometrioseerkrankungen mit standardisierten Abläufen und entsprechender, im Rahmen von Zertifizierungen nachvollziehbarer Struktur- und Prozessqualität sowie klinischer wie wissenschaftlicher Expertise.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Saha R, Kuja-Halkola R, Tornvall P et al. Reproductive and Lifestyle Factors Associated with Endometriosis in a Large Cross-Sectional Population Sample. *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26: 152–158
- [2] Sardoğan E. Adolescent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 46–49
- [3] Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 544–549
- [4] Witz CA, Burns WN. Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 (Suppl. 1): 2–11
- [5] Viganò P, Parazzini F, Somigliana E et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 177–200
- [6] Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM et al.; ENDO Study Working Group. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril* 2011; 96: 360–365
- [7] Hudelist G, Fritzer N, Thomas A et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012; 27: 3412–3416
- [8] Simoens S, Hummelshoj L, D’Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 395–404
- [9] Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P et al.; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women’s Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96: 366–373.e8
- [10] Simoens S, Dunselman G, Dirksen C et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012; 27: 1292–1299
- [11] Soliman AM, Surrey E, Bonafede M et al. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Adv Ther* 2018; 35: 408–423
- [12] Ebert AD, Ulrich U, Keckstein J et al.; Endometriosis Research Foundation, and the European Endometriosis League. Implementation of certified endometriosis centers: 5-year experience in German-speaking Europe. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 76: 4–9
- [13] Thiel FC, Scharl A, Hildebrandt T et al. Financing of certified centers: a willingness-to-pay analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 495–509
- [14] Hudelist G, Fritzer N, Staettner S et al. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 692–695
- [15] Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 655–681

- [16] Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 284–298
- [17] Bazot M, Lafont C, Rouzier R et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 1825–1833
- [18] Lermann J, Hackl J, Burghaus S et al. Die medikamentöse Therapie der Patientin mit Endometriose. *Frauenheilkunde up2date* 2017; 11: 27–41
- [19] Renner SP, Lermann J, Burghaus S et al. Die operative Therapie der Endometriose. *Frauenheilkunde up2date* 2016; 10: 311–330
- [20] Ulrich U, Buchweitz O, Greb R et al.; German and Austrian Societies for Obstetrics and Gynecology. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No. 015-045. *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 1104–1118
- [21] Abbott J, Hawe J, Hunter D et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878–884
- [22] Deguara CS, Pepas L, Davis C. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 241–244
- [23] Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD001398
- [24] Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril* 2017; 107: 549–554
- [25] Barra F, Ferrero S. mTOR Inhibitors for the Treatment of Endometriosis. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 283–284
- [26] Kacan T, Yildiz C, Baloglu Kacan S et al. Everolimus as an mTOR Inhibitor Suppresses Endometriotic Implants: an Experimental Rat Study. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 66–72
- [27] Petraglia F, Hornung D, Seitz C et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 167–173
- [28] Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 390–400
- [29] Butrick CW. Chronic pelvic pain: how many surgeries are enough? *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 412–424
- [30] Lovrinovic M. Chronic pelvic pain in women of childbearing age. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 275–280
- [31] Siedentopf F, Tariverdian N, Rütcke M et al. Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 449–461
- [32] Burghaus S, Fehm T, Fasching PA et al. The International Endometriosis Evaluation Program (IEEP Study) – A Systematic Study for Physicians, Researchers and Patients. *Geburtsh Frauenheilk* 2016; 76: 875–881
- [33] Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–412
- [34] Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1552–1568
- [35] Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 595–606
- [36] Vercellini P, Giudice LC, Evers JL et al. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Hum Reprod* 2015; 30: 1996–2004
- [37] Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH et al.; World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* 2012; 98: 692–701.e5
- [38] Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65: 299–304
- [39] Renner SP, Boosz AS, Burghaus S et al. Visual pain mapping in endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 687–693
- [40] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014; 101: 927–935
- [41] Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (2): CD009591
- [42] Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 570–582
- [43] Shakiba K, Bena JF, McGill KM et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1285–1292
- [44] Renner SP, Rix S, Boosz A et al. Preoperative pain and recurrence risk in patients with peritoneal endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 230–235
- [45] Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1074–1082
- [46] Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 37–43