

Praxis Report

Nr. 12, 2017



Die Therapie der Endometriose

► 12. Endometriosekongress deutschsprachiger Länder, 22.–24. Juni 2017, Berlin

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Praxis Report

Heft 12, 9. Jahrgang, November 2017,
ISSN 1611-7891

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift Geburtshilfe und Frauenheilkunde beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena.

Herausgeber

Prof. Dr. med. Thomas Römer
Ev. Krankenhaus Köln-Weyertal
Abt. Gynäkologie-Geburtshilfe
Weyertal 76
50931 Köln
E-Mail: thomas.roemer@evk-koeln.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Lilian Seidt, Harald Rass
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

PhotoDisc

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG,
Calbe (Saale)

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt

darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Praxis Report

12/2017

2	Impressum	15	Literatur
3	Editorial		
4	Auf dem Weg zu einer noch besseren Endometriose-therapie		



Prof. Dr. Thomas
Römer, Köln

Sehr geehrte, liebe Kolleginnen und Kollegen,

vom 22.–24. Juni 2017 trafen sich deutsche, österreichische und schweizer Spezialisten aus Praxis und Forschung zum 12. Endometriosekongress deutschsprachiger Länder in Berlin, um „über den derzeitigen Therapiestandard, die aktuellen Forschungsergebnisse und den Ausblick in die Zukunft zu diskutieren“, wie es Kongresspräsident Prof. Dr. Uwe Andreas Ulrich formulierte.

Wir sind uns dessen bewusst, dass die Endometriose Leben, Sexualität, Partnerschaft, Familienplanung und Leistungsfähigkeit von Millionen von Frauen durch Schmerzen und/oder Unfruchtbarkeit beeinträchtigt. Endometriose-Patientinnen sind oft chronische Schmerzpatientinnen, für die es i. d. R. nur eine interdisziplinäre, mit der Patientin eng abgestimmte individuelle Lösung gibt. Ähnlich ist es auch mit dem Kinderwunsch der Patientinnen.

Eine Erkrankung mit so vielen Facetten stellt in jedem Fall eine „anspruchsvolle Aufgabe für die behandelnden Ärzte“ (Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel, Regensburg, Präsidentin der DGGG) dar. Es ist daher erfreulich, dass die Tagung wesentliche Ziele verfolgt hat, um diese Aufgabe zu erleichtern:

- die immer noch bestehende mehrjährige Diagnoseverzögerung u. a. durch Zuhören, aktives Nachfragen, Aufklärung und Diagnostik effektiv zu verkürzen;
- die Qualität der Patientenbetreuung durch Zertifizierung der Struktur- und bald auch der Ergebnisqualität weiter zu verbessern;
- durch adäquate medikamentöse Therapie multiple Operationen zu vermeiden bzw. den optimalen Zeitpunkt für die Laparoskopie nutzen zu können;
- so zu operieren, dass die Patientin den besten Nutzen für ihre Lebensqualität hat.

Diesen Zielen entsprechen wichtige Ergebnisse des Endometriosekongresses, die im vorliegenden Report berichtet werden. Wir hoffen, dass die Lektüre Ihnen Anregungen für die Praxis bietet.

Auf dem Weg zu einer noch besseren Endometriosetherapie

Zentraler Beitrag der medikamentösen Therapie mit Dienogest

Herausgeber: Prof. Dr. Thomas Römer, Köln

Institut:

Ev. Krankenhaus Köln-Weyertal
Abt. Gynäkologie-Geburtshilfe
Weyertal 76, 50931 Köln

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn bei einer Patientin mit Endometriose keine absolute Operationsindikation besteht, erscheint eine primäre Therapie mit einem Gestagen sinnvoll. Für Dienogest (Visanne®), dem einzigen zur Endometriose zugelassenen Gestagenmonopräparat, liegen inzwischen 5-Jahres-Erfahrungen vor. Damit lassen sich Endometriose-assoziierte Beschwerden oft so gut beherrschen, dass die Laparoskopie verzichtbar ist oder zu einem optimalen Zeitpunkt erfolgen kann. Nach einer uteruserhaltenden Operation ist meist eine adjuvante medikamentöse Therapie indiziert.

Ein immer noch ungelöstes Praxisproblem bei Endometriose ist die lange Diagnoseverzögerung – sogar bei Endometriose in der Familie. „Es dauert sehr lange, bis eine Patientin von ihren ersten Beschwerden bis zu ihrer Diagnose kommt“, beklagte PD Dr. Martin Sillem, Mannheim, Vorsitzender der Stiftung Endometriose-Forschung (SEF). Die mehrjährige Diagnoseverzögerung hat Folgen: Eine suffiziente Therapie bleibt aus, die Schmerzen können sich chronifizieren und die Endometriose sich evtl. weiterentwickeln.

Die Lebensqualität oder der Kinderwunsch einer Patientin kann aber nicht nur durch eine ausbleibende, sondern auch durch Überbehandlung beeinträchtigt werden, etwa durch zu häufige Laparoskopien oder unnötige Organresektionen.

Wird das therapeutische Ziel mit leitliniengerechter Therapie nicht erreicht, sollte geprüft werden, ob die Behandlung falsch ist: „Fehlbehandlung erkennen wir dadurch“, so Sillem, „dass das nicht hilft, was helfen müsste.“ Dann müssen Diagnose und Therapie erneut auf den Prüfstand. Evtl. steht bei der Patientin ein anderes Gesundheitsproblem im Vordergrund. Zuletzt geht es immer darum, die Lebensqualität einer Patientin durch eine individuelle Therapiestrategie zu verbessern.

Neuigkeiten zur Epidemiologie und Sexualfunktion

Eine aktuelle bevölkerungsbasierte Studie aus Israel [1] deutet darauf hin, dass die Real-world-Prävalenz und -Inzidenz der Endometriose geringer sein könnte als

bisher angenommen. In einem Kollektiv von 2 Mio. Frauen im Alter von 15–55 Jahren hatten 10,8 von 1000 eine Endometriose (Punktprevalenz anhand von Krankenkassendaten). Die jährliche Inzidenz lag bei 0,072%. Prof. Dr. René Wenzl, Wien, sah den Hauptgrund für die Differenz zu früheren Schätzungen darin, dass dort meist Risikogruppen ausgewertet wurden, wie z. B. Kinderwunsch- oder Schmerzpatientinnen.

Nach einer Online-Befragung von Frauen mit oder ohne Endometriose [2] verstärkt Endometriose Depression und Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; $p < 0,001$) und verringert die Scorewerte im Female Sexual Function Index (FSFI; 25,4 vs. 30,6; $p < 0,001$), der die weibliche Sexualfunktion in den Bereichen Verlangen, Erregbarkeit, Orgasmuffähigkeit, Befriedigung und Schmerzen erfasst. 53% der Endometriose-Patientinnen vs. 15% der Kontrollgruppe gaben Dyspareunie an ($p < 0,001$). Unabhängige negative Einflussfaktoren der Sexualfunktion waren Dyspareunie und Depressivität. Die Sexualfunktion der Partner der Patientinnen war nicht beeinträchtigt.

Besondere Problempopulation

Dr. Iris Brandes, Hannover, identifizierte als eine besondere Problempopulation Frauen mit frühzeitig auftretenden Endometriose-Beschwerden, deren Diagnose erst Jahre später gestellt wird. Als Folgen neben der verschlechterten Lebensqualität nannte sie Leistungseinbrüche mit verlängerter Ausbildungszeit und verringerter Produktivität. Durch mehr Arztbesuche mit mehr ungezielten Therapien steigen auch die direkten Gesundheitskosten.

Da Unkenntnis, Verdrängung, Tabuisierung, schlechte Kommunikation und Überforderung zur Diagnoseverzögerung beitragen, forderte Brandes: „Wir müssen (noch mehr) aufklären. Nicht nur auf ärztlicher

Seite, sondern auch auf Seite der Betroffenen und des sozialen Umfeldes und (dazu verstärkt) die sozialen Medien nutzen.“

ENDOMETRIOSE IN DER ADOLESCENZ

Zwei Drittel der Frauen, bei denen später eine Endometriose diagnostiziert wird, hatten auf Nachfrage schon vor dem 20. Lebensjahr Beschwerden. PD Dr. Patricia G. Oppelt, Erlangen, führte das Beispiel von 5 prämenarchalen Mädchen im Alter von 8–13 Jahren ohne obstruktive Müllergang-Anomalie an, deren Endometriose z. T. schon vor Beginn des Brustwachstums bzw. der Östrogenisierung laparoskopisch nachgewiesen wurde [3]. Die Mädchen hatten >6 Monate lang therapieresistente, nicht gastroenterologisch bedingte Unterbauchschmerzen gehabt.

In einer neueren Studie [4] wurden Jugendliche oder junge Frauen mit therapierefraktären Unterbauchschmerzen im Durchschnittsalter von 17 Jahren laparoskopiert. Etwa die Hälfte hatte eine positive Familienanamnese für Endometriose. Ihre präoperativen Hauptprobleme waren Dysmenorrhö (64%), abnorme/unregelmäßige Uterusblutungen (60%) sowie azyklische gastroenterale (56%) und urogenitale (52%) Beschwerden. Bis zur Endometriose-Diagnose nach durchschnittlich 23 Monaten hatten sie im Mittel 3 Fachgruppen aufgesucht. 68% hatten eine Endometriose Grad I (nach rASRM, revised American Society for Reproductive Medicine), 20% Grad II und 12% Grad III. Postoperativ erhielten die meisten kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), die übrigen ein Gestagen-Monopräparat oder ein Schmerzmittel. Ein Jahr nach dem Eingriff waren 64% beschwerdefrei, hatten sich die Schmerzen bei 16% gebessert und waren bei 8% rezidiert.

Nach einem systematischen Review [5] ist die laparoskopische Endometriose-Prävalenz im Alter von 10–21 Jahren bei therapierefraktären zyklischen oder azyklischen chronischen Unterbauchschmerzen (75%) oder bei Dysmenorrhö (70%) am höchsten. Leider geht nur ein Bruchteil der Jugendlichen wegen Dysmenorrhö zum Arzt bzw. erwähnt dieses Problem beim Arztbesuch nicht. Daher ist eine gezielte Anamnese besonders wichtig:

- aktiv nach Dysmenorrhö und Unterbauchschmerzen fragen,
- die Intensität der Dysmenorrhö mit VAS (visueller Analogskala) erfassen, denn schwere Fälle haben häufiger eine Endometriose und
- nach ähnlichen Beschwerden bei der Mutter fragen.

Dr. Michael Burkhardt, Ostfildern, unterstrich die diagnostische Bedeutung der azyklischen Magen-Darm- oder Blasenbeschwerden. Bei der Laparoskopie junger Patientinnen findet Burkhardt überwiegend frühe Stadien einer peritonealen Endometriose, nur selten ovarielle Endometriome oder eine tief infiltrierende Endometriose (TIE). Auch bei jungen Patientinnen geht es laut Burkhardt um eine „symptomorientierte, individualisierte Therapie“. Ein Haupttherapieziel neben der Beschwerdelinderung ist die Vermeidung von Mehrfach-Operationen. Primär setzt Burkhardt NSAR (Ibuprofen, Naproxen), KOK im Langzyklus (nur ein zugelassenes Präparat in Deutschland für die Langzyklusanwendung zur Kontrazeption) sowie Dienogest ein. Nach einer Operation empfahl er eine medikamentöse Nachbehandlung, um die symptomatische und histologische Rezidivhäufigkeit zu verringern.

Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer, Homburg (Saar), gab zu bedenken, dass eine frühe Laparoskopie für den Verlauf der Endometriose einer jungen Patientin von Vorteil sein kann, z. B. durch eine bessere Therapiecompliance bei gesicherter Diagnose. Die erwähnten Studien [3, 4] würden zeigen, dass eine frühe Laparoskopie möglich ist und in 80% der Fälle zur Symptomlinderung führt. Allerdings hatten in einer anderen Studie [6] 56% der Patientinnen innerhalb von 5 Jahren nach einer frühen Laparoskopie ein Rezidiv (Ultraschall), das aber nicht bei allen zur Relaparoskopie führte. Dagegen zeigte eine andere Studie mit 17 jungen Endometriose-Patientinnen [7], dass die konsequente Entfernung von Endometriose-Läsionen zur kompletten Sanierung führen kann.

Fazit von Solomayer

Bei bestehender Indikation sollten auch Adolescentinnen laparoskopiert werden. Im individuellen Fall kann der Nutzen überwiegen.

Kinderwunsch

In der Nurses Health Study II [8] wiesen Endometriose-Patientinnen gegenüber der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung ein doppeltes Infertilitätsrisiko (Hazard Ratio 2,12) auf. „Dass man aber mit Endometriose auf natürlichem Wege nicht schwanger werden kann, stimmt überhaupt nicht“, versicherte Prof. Dr. Thomas Strowitzki, Heidelberg. In der Nurses Health Study II wurden nämlich 83 % der 4612 verheirateten Frauen mit bestätigter Endometriose bis zum Alter von 40 Jahren schwanger, nur 4 % davon durch In-vitro-Fertilisation (IVF), die übrigen durch spontane Konzeptionen.

Welche Ursachen hat die Subfertilität?

Die Implantation im eutopen Endometrium von Frauen mit Endometriose könnte nach Dr. Klaus Bühler, Saarbrücken, dadurch erschwert sein, dass bestimmte Veränderungen (u. a. Angiogenese, Gerinnung, Telomerase-Aktivität, Cyclooxygenase-2-Expression) sowohl in Endometriose-Läsionen als auch im eutopen Endometrium nachweisbar sind. Eine noch wichtigere Spur zur Erklärung der Subfertilität führt laut Bühler aber zur geschädigten Eizelle: Werden Eizellspenden von Frauen ohne Endometriose in ein endometrio-

tisches Milieu verpflanzt, ist die Implantationsrate gut, bei Verpflanzung aus endometriotischem Milieu auf eine gesunde Empfängerin dagegen schlecht [9]. Die Reifung von Embryonen im endometriotischen Milieu verlief langsamer und irregulärer [10]. In einer neuen Metaanalyse [11] hatten Patientinnen mit Adenomyose eine doppelt so hohe Abortrate wie gesunde Frauen.

Medikamentöse bzw. operative Verbesserung der Fertilität

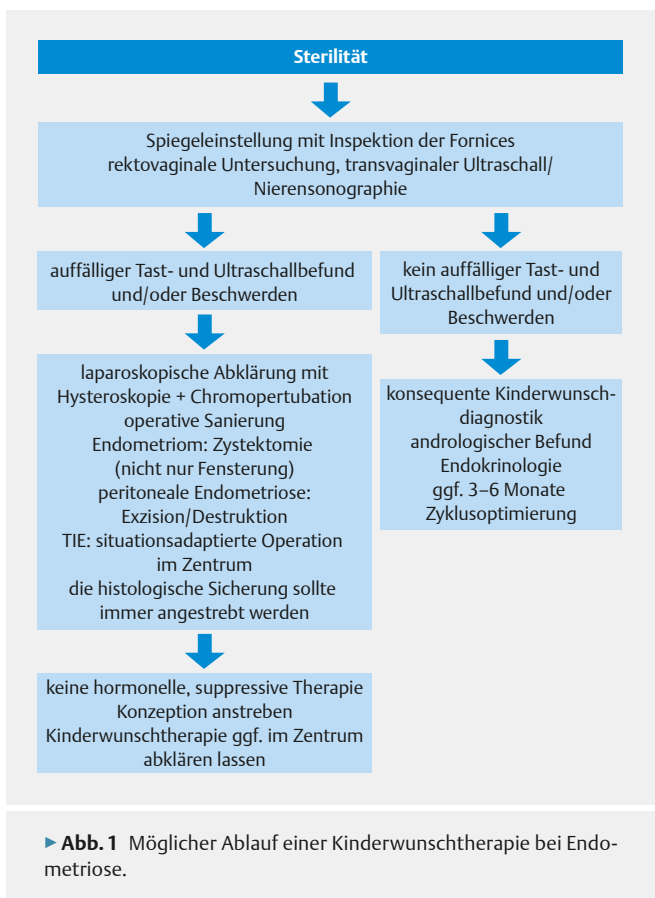
Nach Vorbehandlung von Endometriose-Patientinnen mit GnRH-Analoga lässt sich möglicherweise mit IVF eine höhere Schwangerschaftsrate erreichen [12, 13]. Auch die komplette operative Entfernung einer Endometriose im rASRM-Stadium I oder II ergab eine höhere Schwangerschaftsrate bei IVF [14]. Daher steht in den deutschen und europäischen Leitlinien [15, 16], dass die Fertilität bei milder Endometriose von der operativen Entfernung der Läsionen profitiert, nicht aber bei fortgeschrittener. Nach Prof. Dr. Ralf Rothmund, Esslingen, deuten jedoch neue Ergebnisse darauf hin, dass die komplette Resektion einer TIE die Fertilität in Bezug auf spontane Schwangerschaften und auf IVF verbessern könnte [17, 18].

Individuelle Kinderwunschtherapie

Bei der individuellen Kinderwunschtherapie von Endometriose-Patientinnen (► **Abb. 1**) sind nach Aussage der Reproduktionsmedizinerin Dr. Gülden Halis, Berlin, weitere Faktoren zu beachten: das Alter der Patientin, die Dauer der Infertilität, das Stadium der Erkrankung und der andrologische Faktor. Bei Patientinnen < 35 Jahre mit rASRM-Stadium I oder II kann nach Ovulationsinduktion mit GnRH-Analoga eine intrauterine Insemination (IUI) erfolgen; dieses Verfahren ist der unstimulierten Befruchtung überlegen. Kommen weitere Faktoren hinzu (z. B. andrologisch, Tubenverschluss), ist die IVF indiziert [16]. Patientinnen > 35 Jahre sollten eine IVF/ICSI (ICSI, intrazytoplasmatische Spermieninjektion) erhalten.

Infertilität bei Adenomyose

Ein neuer Review [19] sieht einen stark variierenden negativen Einfluss der Adenomyose auf IVF/ICSI-Resultate. Auf der Basis von Fallserien erhöhte die Langzeitvorbehandlung mit GnRH-Analoga die Schwangerschaftsrate [19]. Eine uteruserhaltende Operation wirkte sich abhängig vom Alter der Adenomyose-Patientin positiv auf die Schwangerschaftsrate aus: 41,3 % der Patientinnen bis 39 Jahre, aber nur 3,7 % ab 40 Jahre wurden schwanger. Dies gelang immerhin 60,8 % der jüngeren Patientinnen mit früheren IVF-Fehlschlägen [20].



Adenomyose

Adenomyose ist eine heterogene gynäkologische Erkrankung mit Hyper- und Dysmenorrhö, wobei Patientinnen, bei denen eine Adenomyose histologisch nachgewiesen wurde, auch beschwerdefrei sein können. Bei der Adenomyose invadiert das Endometrium mit endometrialen Drüsen und Stroma in das Myometrium [21].

Ultraschall und hysteroskopische Biopsie

Die MUSA-Gruppe (Morphological Uterus Sonographic Assessment) hat Kriterien für die wichtige sonografische Differenzialdiagnose zwischen Adenomyose und Myom publiziert (► **Abb. 2**) [22]. Laut Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen, ist eine schlecht abgrenzbare Junktionalzone zwischen Endo- und Myometrium besonders aufschlussreich. Bei sonografischem Verdacht lässt sich die Adenomyose durch eine hysteroskopische Biopsie mit hoher Spezifität nachweisen [23].

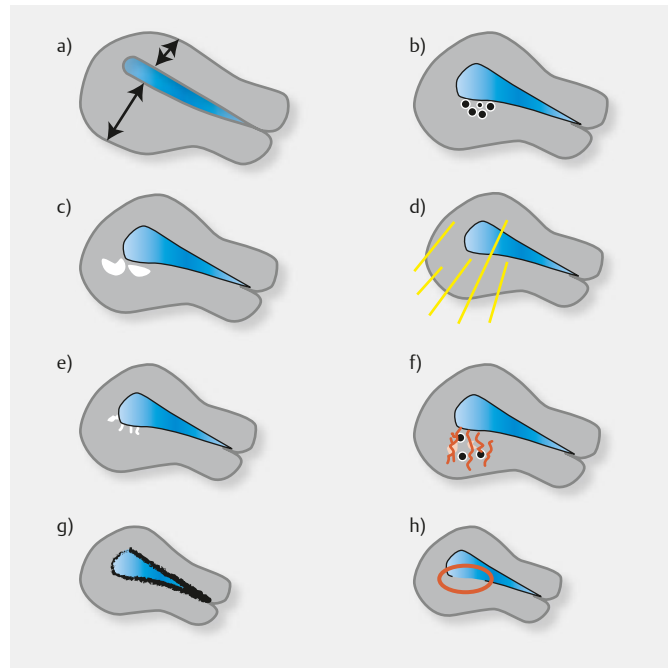
Medikamentöse und operative Optionen

Medikamentöse Therapie kann eine Regression der Adenomyose induzieren und ihre Symptomatik lindern [21]. Geeignet dazu ist die Gestagen-Monotherapie (Dienogest). Einen günstigen Einfluss können auch ein Levonorgestrel-haltiges IUS oder evtl. auch KOK haben*. Als therapeutische Operationen kommen laut Dr. Harald Krentel, Herne, bei submuköser Adenomyose die Hysteroskopie, bei fokaler Adenomyose die Adenomyomektomie (meist laparoskopisch) und bei diffuser Adenomyose die Zytoreduktion infrage. Die Eingriffe können die Beschwerden weitgehend reduzieren.

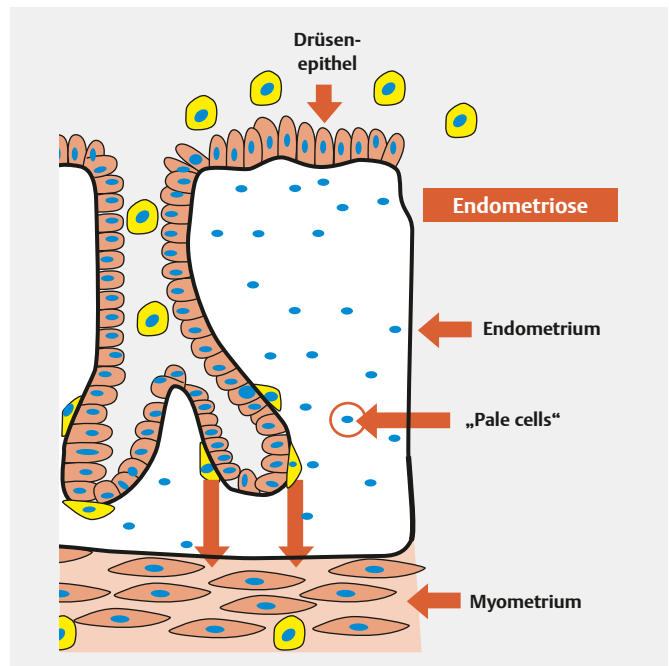
Pathophysiologie: Stammzellen, Immuzellinfiltrate, Schmerzen

Ausgehend von der Tissue-Injury-And-Repair-Theorie, die den Uterus als Ursprung der Endometriose-Entstehung betrachtet, untersuchte das Team von Prof. Dr. Sylvia Mechsner, Berlin, die Ultrastruktur der Übergangszone zwischen Endometrium und Myometrium (Basalis). Elektronenmikroskopisch enthält das Drüsenepithel der Basalis bleiche, sehr aktive, stammzellartige Zellen (pale cells) [24]. Diese Zellen können ihre Nische in der Tiefe der Drüse verlassen und das Myometrium infiltrieren. Laut Mechsner ist es vorstellbar, dass sie dort Endometriose-Gewebe aus Epithel, Stroma und Muskulatur bilden. Solche Zellen könnten auch durch retrograde Menstruation in den Bauchraum gelangen und sich dort zu Endometriose-Läsionen entwickeln (► **Abb. 3**).

* Zugelassene Indikationen der jeweiligen Präparate berücksichtigen.



► **Abb. 2** Ultraschallzeichen, die als typisch für Adenomyose gelten: a) asymmetrische Verbreiterung der Uteruswand, b) myometriale Zysten, c) hyperechogene Inseln, d) radiäre, streifige Schallschatten, e) subendometriale echogene Streifen und Knospen, f) translasionale Vaskularisierung, g) irreguläre und h) unterbrochene Junktionalzone; mod. nach [22].



► **Abb. 3** Pale cells (im Zell-Zell-Kontakt des Drüsenepithels wenig verankerte, mitochondrienreiche, stammzellartige Zellen) könnten entweder das Myometrium infiltrieren und dort zur Adenomyose führen oder bei retrograder Menstruation in den Bauchraum gelangen und sich dort zu Endometriose-Läsionen entwickeln; mod. nach [24].

In Endometriose-Läsionen werden östrogenabhängig Wachstums- und Entzündungsmediatoren freigesetzt, die laut Mechsner eine Einwanderung von Immunzellen auslösen. Im gesunden peripheren Gewebe kaum vorkommende Immunzellinfiltrate mit verschiedenen T-Lymphozyten-Populationen (CD3+, CD4+, zytotoxische CD8+, Memoryzellen), B-Lymphozyten und Makrophagen, aber weitgehend ohne regulatorische T-Zellen und Natürliche Killerzellen, sind in allen Arten von Endometriose-Läsionen nachweisbar [25].

In Endometriose-Läsionen kommen auch Nervenfasern vor [26]. Wie bei der rheumatoiden Arthritis [27] überwiegen auch bei Endometriose sensible Nervenfasern und Neurotransmitter gegenüber sympathischen [28]. Sensible Nervenfasern sprossen gut aus, wenn sie mit Douglas-Flüssigkeit von Endometriose-Patientinnen inkubiert werden, sympathische Nervenfasern nicht [28]. Die Neurotransmitter sensibler Nervenfasern wie Substanz P und Calcitonin gene related peptide, die proinflammatorisch wirken, ließen sich in Endometriose-Läsionen verstärkt nachweisen.

Die Verringerung der sympathischen Nervenfasern in Endometriose-Läsionen steht im Zusammenhang mit Semaphorinen. In der Rheumaforschung wurde laut Mechsner schon gezeigt, dass bestimmte Semaphorine abstoßend auf sympathische Nervenfasern wirken. Nun wurden diese Semaphorine (3C, 3F) auch in Endometriose-Läsionen nachgewiesen, wo sie von CD68+-Makrophagen und P4HB+-Fibroblasten exprimiert werden. Die Expression war im Vergleich zu gesundem Peritoneum signifikant hochreguliert. Der Zusammenhang konnte als bewiesen gelten, nachdem auf sympathischen Nervenfasern von Endometriose-Läsionen, nicht aber im gesunden Peritoneum, Sema-

phorin-Rezeptoren (Neuropilin- und Plexin-Rezeptoren) gefunden wurden [29].

Fazit von Mechsner

Endometriose-Läsionen sezernieren Prostaglandine, Interleukine und verschiedene Nervenwachstumsfaktoren, was die Einsprossung sensibler Nervenfasern bewirkt. Deren Neurotransmitter triggern die neurogene Inflammation mit Angiogenese und Chemotaxis von Immunzellen. Makrophagen setzen Semaphorine frei, die sympathische Nervenfasern fernhalten. Die Inflammation im Läsionsgewebe ist die Grundlage des Endometriose-assoziierten Schmerzsyndroms.

Bildgebende Diagnostik

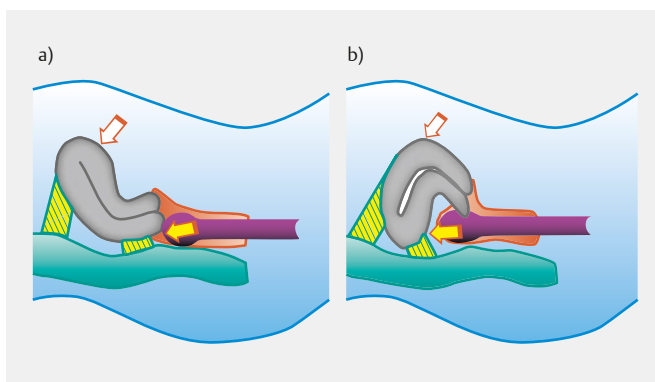
Transvaginale Sonografie (TVS)

„Vor allem die strukturierte transvaginale Sonografie trägt dazu bei“, so PD Dr. Monika Wölfler, Graz, „dass es nicht zu einer Diagnoseverzögerung kommt und dass man das Ausmaß der Erkrankung möglichst präzise erfasst.“ Die IDEA-Gruppe (International Deep Endometriosis Analysis) beschrieb kürzlich genau, wie die TVS bei Verdacht auf Endometriose erfolgen soll [30], und schlug einen Untersuchungsgang in 4 Schritten vor:

1. Uterus und Adnexe (zur Differenzialdiagnose zwischen Adenomyose und Myom ▶ **Abb. 2**),
2. „Softmarker“ (Adhäsionen, Verschieblichkeit der Strukturen gegeneinander),
3. Douglas-Raum mit „Sliding sign“ (▶ **Abb. 4**) sowie
4. vorderes und hinteres Kompartiment auf TIE anschauen.

Im wichtigen hinteren Kompartiment befinden sich das Septum rectovaginale, die Fornices vaginae, die Ligamenta sacrouterina, der Douglas-Raum und das Rektosigmoid. Für die Therapieplanung ist es laut Wölfler ein großer Unterschied, ob nur das Septum, nur die Scheidenhinterwand oder Rektumvorderwand oder beide Wände gleichzeitig betroffen sind (▶ **Abb. 5**).

Bei Läsionen am Darm ist es wichtig, die exakte Höhe (am Sigma, rektosigmoidalen Übergang bzw. Rektum) und den Abstand nach distal zu ermitteln. Die Ausdehnung aller Endometriose-Läsionen soll genau gemessen und ihre Lage und Morphologie für die Operationsplanung möglichst präzise beschrieben werden.



▶ **Abb. 4** Nachweis des Sliding Signs in einem a) antevertierten oder b) retrovertierten Uterus: Man positioniert den Schallkopf am Uterus und palpirt den Uterus mit der freien Hand, um zu sehen, ob er gegenüber dem Rektum verschieblich ist; mod. nach [30].



Interview mit Frau
Prof. Dr. Sylvia
Mechsner

Welches sind aus Ihrer Sicht besonders wichtige ungelöste Praxisprobleme bei Endometriose?

Ein Problem ist nach wie vor die lange Beschwerdezeit ohne Diagnose. Wir wissen seit Neuestem, dass es schon sehr frühzeitig auch zu Zentralisierungsmechanismen der Schmerzen kommt. Es wird mehr und mehr klar, dass es sehr wichtig ist, die Endometriose frühzeitig zu erkennen, die Frauen frühzeitig ernst zu nehmen und konsequent zu behandeln. Man muss gar nicht immer gleich operieren und eine histologische Sicherung herbeiführen. Es ist aber wichtig, dass man mit den Patientinnen über eine mögliche Endometriose spricht, ohne ihnen Angst zu machen. Vielmehr geht es darum, ihnen die Angst zu nehmen, dass da vielleicht etwas Schlimmes im Gange ist. Damit sie eine Erklärung für ihre Schmerzen haben und sich adäquat anpassen können. Die mangelnde Aufklärung ist im Moment noch ein wichtiges Defizit.

Wie erklären Sie Ihren Patientinnen, woher sie die Endometriose haben?

Ich glaube, dass fast alle Patientinnen, wenn man sie danach fragt, über eine primäre Dysmenorrhö berichten, also über einen sehr frühen Beginn ihrer Schmerzen. Ich nehme an, dass die Mechanismen, die wir im Einzelnen noch nicht verstanden haben, zu gestörten Kontraktionsabläufen im Uterus führen. Wir haben in eigenen Untersuchungen in den endometrialen Drüsen von Frauen mit Adenomyose Stammzellen gefunden, die in das Myometrium oder über die Tuben auch in den Bauchraum gelangen. Dort können sie Epithel, Stroma und Muskulatur bilden, woraus alle Endometriose-Läsionen be-

stehen. Ein wichtiger Aspekt ist auch das mehrfach erhöhte Risiko bei erkrankter Mutter. Wie aber die Veranlagung zur manifesten Erkrankung führt, weiß man noch nicht.

Gab es auf dem 13. Weltkongress zur Endometriose in Vancouver im Mai dieses Jahres neue Erkenntnisse zu den Ursachen der Endometriose?

Vancouver ist ein Zentrum für pelvic pain. Die dortige Arbeitsgruppe beschäftigt sich sehr mit chronischen Schmerz- bzw. Chronifizierungsmechanismen bei Endometriose. Das war auch ein Schwerpunkt des diesjährigen Weltkongresses. Ganz wichtig fand ich, dass bei den Patientinnen schon nach 2-jähriger Persistenz von Schmerzen hirmorphologische Veränderungen gezeigt werden konnten.

Können Sie die Mechanismen der Schmerzsensitivierung näher erläutern?

Zum Schmerzverständnis bei Endometriose muss man wissen, dass es Läsionen in verschiedenen Organen mit Nervenfasern gibt, die ihre Informationen an das Rückenmark weiterleiten. Schon dort werden die Informationen moduliert. Im Gehirn finden dann komplexe zentrale Sensitivierungsmechanismen statt. Diese können dann zu entkoppeln oder zu mehr atypischen Schmerzen führen und das subjektive Schmerzerleben bzw. die individuelle Schmerzempfindlichkeit stark prägen. All dies ist ein Argument für die geduldige Aufklärung und frühzeitige konsequente Therapie der Patientinnen.

Welche Patientinnen mit Endometriose brauchen eine medikamentöse Therapie?

Eine Patientin, die keine Beschwerden und eine abgeschlossene Familienplanung hat und bei der keine Organe gefährdet sind, braucht nicht unbedingt eine Therapie. Anders ist es mit einer jungen Patientin, die vielleicht eine ausgedehnte Endometriose und nicht so starke Schmerzen hat, für die aber noch

der prospektive Kinderwunsch im Vordergrund steht. Bei ihr ist es wichtig, die Organe und Voraussetzungen für eine spätere Schwangerschaft zu erhalten. Da ist dann eher eine medikamentöse Therapie angezeigt. Insgesamt geht es um die Lebensqualität und individuellen Therapieziele einer Patientin.

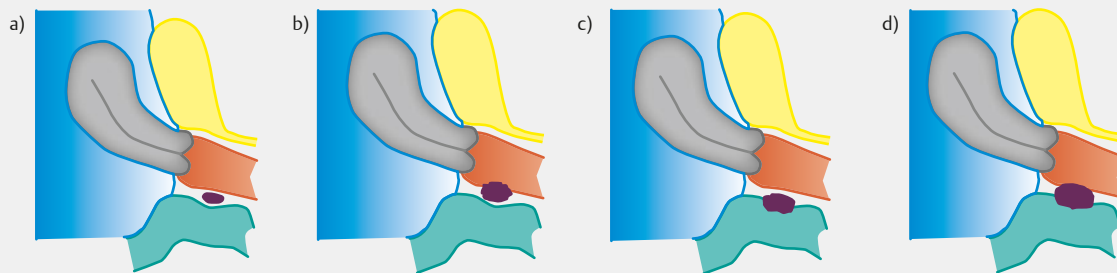
Wie lange kann eine medikamentöse Therapie angewendet werden?

Das sind für mich Langzeittherapien bis in die Menopause. Wenn bei der Endometriose-Operation die Ovarien und der Uterus erhalten blieben und eine Indikation für eine hormonelle systemische Therapie besteht, ist sie langfristig. Erstlinien sind aus meiner Sicht die Gestagene. Da ist Dienogest das einzige zugelassene und das kann man unter Berücksichtigung der individuellen Nutzen-Risiko-Analyse uneingeschränkt geben.

Nutzt es einer jungen Patientin wirklich, früh diagnostiziert zu werden, um dann bis zum Alter von 30 Jahren schon mehrmals operiert worden zu sein?

Das muss ja nicht passieren. Ich habe da einen etwas anderen Ansatz. Ich untersuche Mädchen mit starken Regelschmerzen und achte darauf, dass nichts verpasst wird. Manche Patientinnen werden dadurch beschwerdefrei. Haben sie aber unter der Pille azyklische Schmerzen, laparoskopieren wir und finden dann eigentlich bei allen eine Endometriose, i. d. R. eine Bauchfellendometriose. Man sollte vor der Laparoskopie die Hormontherapie rechtzeitig absetzen, damit die Herde auch sichtbar sind. Die sichtbaren Herde entferne ich. Nach dem Eingriff muss man mit der Hormontherapie weitermachen. Aber meistens sind die Beschwerden dann gebessert. Die jungen Frauen sollen natürlich keine 3 oder 4 Operationen haben, bis sie 30 sind.

Herzlichen Dank für das Gespräch!



► **Abb. 5** Schemazeichnungen einer tief infiltrierenden Endometriose a) nur im Septum rectovaginale, b) auch an der Scheidenhinterwand, c) auch an der Rektumvorderwand und d) an allen genannten Strukturen; mod. nach [30].

Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT ist ein mögliches diagnostisches Zusatzverfahren. Dr. Christian Houbois, Köln, nannte folgende Limitierungen: Die MRT erkennt keine peritonealen Endometriose-Herde von wenigen Millimetern Durchmesser. Die Infiltrationstiefe lässt sich damit nicht exakt bestimmen. Auch die Differenzierung von Darmwand und fibrösen Endometriose-Läsionen ist mittels MRT nicht möglich. Ein Pluspunkt der MRT ist die hochauflösende Darstellung der Ligamenta sacrouterina.

Die aktuellen Empfehlungen der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) zur Standardisierung der MRT-Untersuchung und Befundung bei Endometriose [31] nennen folgende Indikationen: das Staging einer TIE zur Operationsvorbereitung bei unklarem Ultraschallbefund (nach Houbois der Anlass für ca. 90 % der MRT-Untersuchungen), unklare Adnexläsionen, die erweiterte Infertilitätsabklärung und ein negativer Ultraschallbefund bei klinischem Endometriose-Verdacht.

Therapie

Medikamentöse Langzeittherapie

Die medikamentöse Langzeittherapie der Endometriose hat eine große Bedeutung, wenn es um die Vermeidung (zu) häufiger Laparoskopien geht. „Wir sollten wirklich davon wegkommen“, forderte Prof. Dr. Thomas Römer, Köln, „die Frauen alle 2–3 Jahre zu laparoskopieren, sondern möglichst die Frauen selektieren, die von der operativen Therapie wirklich einen Benefit haben.“ Indikationen einer medikamentösen Langzeittherapie (länger als 1 Jahr) sind:

- die **medikamentöse Erstlinientherapie**, die eine zunehmende Rolle spielt. Dabei erhalten die Patientinnen nach der klinischen Diagnose zunächst eine medikamentöse Therapie. Eine Laparoskopie erfolgt erst, wenn diese nicht effektiv ist oder ein Kinderwunsch besteht.
- **Inoperabilität**. Es ist keine Operation möglich oder die Patientin möchte keine.

- die **adjuvante medikamentöse Therapie nach einer Operation** zur Reduktion der Rezidivrate.

In den aktuellen Leitlinien werden KOK, Gestagene und GnRH-Analoga zur Therapie der Endometriose empfohlen, wobei KOK in Deutschland nicht zur Endometriose-therapie zugelassen sind. Laut Prof. Dr. Wolfgang Küpker, Buhl, geht die Endometriose mit einer Östrogendominanz, einem Progesterondefizit und einem inflammatorischen peritonealen Milieu einher. KOK wirken, wie Küpker unterstrich, bei Endometriose nur durch ihre Gestagen-Komponente, während ihr Östrogenanteil auf die Endometriose einen negativen Effekt hat. Zudem beschränkt sich der symptomatische Effekt von KOK weitgehend auf die Dysmenorrhö, während Dyspareunie und azyklische Unterbauchschmerzen weniger beeinflusst werden. Auf jeden Fall ist die kontinuierliche Anwendung von KOK* wirksamer als die zyklische [32–34].

Gestagene im Vorteil

Gestagene bewirken eine Amenorrhö, reduzieren den Östrogenspiegel, verringern die Biosynthese von Prostaglandinen und Wachstumsfaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und NGF (nerve growth factor) in Endometriose-Läsionen und blockieren proinflammatorische Zytokine [35, 36]. Neben der Wiederherstellung des Östrogen-Gestagen-Gleichgewichts dürfte die antiinflammatorische Komponente von Dienogest im Mikroenvironment von Endometriose-Läsionen für die Linderung von Endometriose-Beschwerden entscheidend sein (► **Tab. 1**) [36].

Gestagene spielen für die Langzeittherapie der Endometriose „eine zentrale Rolle als systemische Therapie“ (Römer). Sie haben sowohl einen Effekt auf die Schmerzen als auch auf die Läsionen. Dienogest ist ein besonderes Gestagen: Es hat, wie Römer erläuterte, „den starken Endometriumeffekt der Testosteronde-

* Nur ein zugelassenes Präparat in Deutschland für die Langzyklusanwendung zur Kontrazeption.

ivate und den günstigen metabolischen Effekt der Progesteronderivate. Und im Gegensatz zu allen anderen Gestagenen hat es auch eine Zulassung bei Endometriose. Seine Langzeitwirksamkeit ist belegt [38] und es wurde gezeigt, dass Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose, die zunächst erfolglos mit Nor-ethisteronacetat behandelt worden waren, bez. Schmerzen, Dyspareunie und Lebensqualität von einer Umstellung auf Dienogest profitierten [39].

Bei Nichtansprechen auf Dienogest sind GnRH-Analoga eine Option. In Bezug auf die postoperative Schmerzlinderung sind sie ähnlich effektiv wie Dienogest [40]. Ihre Nebenwirkungsrate liegt jedoch, wie Prof. Dr. Thomas Strowitzki betonte, „deutlich über der von Gestagenen“. Für längere Anwendung müssen GnRH-Analoga mit einer osteoprotektiven Add-back-Therapie kombiniert werden, die keine negativen Auswirkungen auf ihre Wirksamkeit hat [41], ansonsten ist die Anwendungsdauer auf 6 Monate begrenzt.

Dienogest hocheffektiv bei Blasenendometriose

Eine besonders ausgeprägte Wirkung könnte Dienogest auf die Blasenendometriose haben. Darauf deuteten eigene klinische Beobachtungen von Römer, aber auch eine multizentrische Auswertung von 22 Patientinnen hin. Infolge einer Schmerzlinderung von VAS 8 auf VAS 2 brauchte die Hälfte dieser Patientinnen keine Operation [42].

Effektive Rezidivprävention bei ovariellen Endometriomen

Nach der Exzision ovarieller Endometriome erwies sich die langfristige Rezidivprävention mit Dienogest als sehr erfolgreich [43]. Von den 151 Patientinnen, die 5 Jahre lang mit Dienogest 2 mg/d behandelt wurden, hatten 4 % ein Rezidiv, in der Placebogruppe 69%. Nach einer persönlichen Mitteilung von Dr. Yoshiaki Ota an Prof. Römer betrug die entsprechende Rezidivrate nach 5 Jahren KOK-Anwendung 35 %.

► **Tab. 1** Rationale für die Anwendung von Gestagenen bei Endometriose; mod. nach [36, 37].

Gestagene	
Serumestradiol-Spiegel ↓ (im physiologischen Bereich)	Dezidualisierung und Atrophie des Endometriums
immunmodulatorische Effekte	Matrix-Metalloproteinase ↓
antientzündliche Effekte	antiangiogenetischer Effekt

Was tun gegen Blutungsstörungen?

Ein Problem der Gestagen-Monotherapie sind Blutungsstörungen, die initial bei etwa 20 % der Anwenderinnen auftreten, im Langzeitverlauf aber seltener werden [44]. Folgende Maßnahmen können das Problem verringern:

- Günstig ist ein Therapiebeginn mit Dienogest am ersten Zyklustag oder nach einem Gestagentest.
- Einen günstigen Effekt auf Blutungen hat auch der initiale Beginn mit einem GnRH-Analogen für 2–6 Monate [45].
- Bei späteren Blutungen unter Dienogest hilft i. d. R. eine Therapiepause über 5–7 Tage oder ein kurzzeitiger Behandlungsversuch mit Estrogenen, z. B. 1–2 mg Estradiol/Estradiolvalerat.

Dienogest über mehr als 3 Jahre

In einer Gruppe von 37 Patientinnen mit schwerer Endometriose (rektovaginal, Blasenendometriose, Verzicht auf Operation bei Zwerchfell-, Darm- oder Blasenendometriose, rezidivierende Endometriose mit ≥ 2 Laparoskopien), die dann > 36 Monate lang mit Dienogest behandelt wurden, fand Römer einen nachhaltigen Effekt auf Schmerzen (► **Tab. 2**) [46].

Während der Langzeittherapie sollte der Estradiol-Spiegel in optimaler Weise zwischen 30 und 50 pg/ml liegen, weil < 20 pg/ml ein Verlust an Knochensubstanz droht. Der Estradiol-Spiegel der von Römer langfristig mit Dienogest behandelten Patientinnen lag

► **Tab. 2** VAS-Score vor Therapiebeginn bzw. vor der letzten Operation und im Langzeitverlauf; mod. nach [46].

	Patienten (n)	Ausgangswert Schmerzen (VAS)	12 Monate Dienogest 2 mg	24 Monate Dienogest 2 mg	36 Monate Dienogest 2 mg
vor Operation	22	70	10	10	20
vor Therapiebeginn (ohne Operation)	15	80	20	20	30
gesamt	37	75	15	15	25

im Mittel bei 37 ± 12 pg/ml und bei keiner Patientin unter 20 pg/ml. Keiner der zahlreichen kontrollierten Laborparameter (Gerinnung, Fettstoffwechsel, Leber) wies im Langzeitverlauf relevante Veränderungen auf [46].

Blutungen traten bei 7 Patientinnen noch nach über 1 Jahr Anwendung auf und konnten mit einer Einnahmepause von 5–7 Tagen erfolgreich behandelt werden. Depressive Phasen erlebten 4 Patientinnen, die dann zeitweise zusätzlich 2 mg Estradiol erhielten.

Inzwischen haben 13 der Patientinnen von Römer eine 5-jährige Therapie mit Dienogest erreicht. Ihr Schmerzscore (VAS) liegt zwischen 0 und 30 und ihr mittlerer Estradiol-Spiegel immer noch im Zielbereich (28 pg/ml).

Den aktuellen Stand der Hormontherapie der Endometriose fasste Römer so zusammen: KOK* kommen bei geringer Endometriose infrage oder z. B. bei jungen Patientinnen, die aus anderen Gründen (z. B. Akne) ein Östrogen benötigen. Gestagene und hier v. a. Dienogest spielen eine zentrale Rolle bei ausgeprägter Endometriose, zur Prävention und Behandlung von Rezidiven und zur Langzeittherapie bei inoperabler Endometriose. GnRH-Analoga werden bei Therapieresistenz auf Gestagene oder zur Vorbereitung einer IVF eingesetzt.

Gestagene oder Operation – oder beides?

PD Dr. Martin Sillem brachte diese Grundfrage der Endometriose-Therapie noch einmal auf den Punkt: Vor einer geplanten Operation ist die Medikamentengabe wenig sinnvoll. Aber lässt sich eine Operation durch ein Gestagen ersetzen bzw. optimal terminieren? Ergebnisse einer neuen prospektiven Studie [47] deuten in diese Richtung: Dort erhielten 30 Patientinnen mit sonografisch nachgewiesener TIE 1 Jahr lang Dienogest. Danach war die Symptomatik (VAS) bei Dysmenorrhö von 5,7 auf 0,7 ($p < 0,0001$), bei Unterbauchschmerzen von 4 auf 1,2 ($p < 0,0001$), bei Dyspareunie von 5,3 auf 3,7 ($p = 0,0093$) und bei Magen-Darm-Beschwerden von 3,8 auf 1,4 ($p < 0,0001$) zurückgegangen. Die Lebensqualität zeigte in mehreren Domänen (körperliches und psychisches Wohlbefinden, allgemeine Gesundheit) eine signifikante Verbesserung. „Tun wir allen den Patientinnen wirklich einen Gefallen“, so die nachdenkliche Frage von Sillem, „wenn wir sie einer doch aufwendigen Operation unterziehen?“

In einigen Situationen ist eine Operation jedoch unumgänglich: Bei einer Harnstauungsniere, einer Endometriose-bedingten Darmstenose, einem unklaren

Adnextumor und einer medikamentös nicht erreichbaren Schmerzkontrolle.

Nach der uteruserhaltenden Operation einer TIE oder einer Peritonealendometriose mit ihrer hohen Rezidivrate sollte es nach Sillem die Regel sein, dass die Patientin therapeutisch tolerabel amenorrhöisch werden kann.

Fazit von Sillem

Wenn keine absolute Operationsindikation besteht, erscheint ein primärer therapeutischer Versuch mit Gestagenen sinnvoll. Erst wenn die typischen Symptome darauf nicht ansprechen, wäre eine Operation indiziert. Danach sollte bei erhaltenem Uterus eine therapeutische Amenorrhö angestrebt werden.

Werden orale GnRH-Antagonisten die GnRH-Analoga ersetzen?

Einen Ausblick auf die nähere Zukunft der medikamentösen Endometriose-Therapie gab Prof. Dr. Daniela Hornung, Karlsruhe. Dabei ging es hauptsächlich um orale GnRH-Antagonisten wie Elagolix, das voraussichtlich noch 2017 in den USA zur Therapie der Endometriose zugelassen wird.

In 2 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten EM-I- und EM-II-Studien [48] wurden 872 und 817 Patientinnen mit laparoskopisch bestätigter Endometriose und moderaten oder schweren Schmerzen 6 Monate lang mit Elagolix (1×150 oder 2×200 mg/d) oder Placebo behandelt. Hauptpunkte waren die Reduktion der Dysmenorrhö und der nichtmenstruellen Unterbauchschmerzen nach 3 Monaten. Etwa drei Viertel der Teilnehmerinnen beendeten die Studie. Nach 3 Monaten ergab sich eine signifikante Reduktion der Dysmenorrhö (unter der niedrigen Elagolix-Dosis um 46,4 bzw. 43,4 %, unter der höheren um 75,8 bzw. 72,4 %, unter Placebo um ca. 20 %; $p < 0,001$ im Placebovergleich). Bei den chronischen Unterbauchschmerzen ergaben sich Erfolgsraten von 50,4 bzw. 49,8 % ($p = 0,003$ im Placebovergleich) mit der niedrigen und 54,5 bzw. 57,8 % mit der höheren Elagolix-Dosierung sowie von je 36,5 % mit Placebo ($p < 0,001$ für alle weiteren Placebovergleiche). Die Effekte hielten auch nach 6 Monaten an. Nebenwirkungen waren Hitzewallungen, erhöhte Serumlipide und Abnahme der Knochendichte.

Nach Einschätzung von Hornung könnten GnRH-Antagonisten zukünftig bei Therapieresistenz auf Dienogest die GnRH-Agonisten ersetzen.

Operation

Grundsätzlich forderten PD Dr. Martin Sillem und Prof. Dr. Thomas Römer, dass bei gegebener Operationsindikation nicht nur „anoperiert“, sondern mit Expertise richtig und radikal operiert wird. Das Vorgehen soll immer individuell sein. Laut Sillem kann je nach Situation überlegt werden, ob bei einer Patientin mit Ovarialendometriom und TIE zunächst nur das Ovar operiert und dann medikamentös eine Amenorrhö herbeigeführt und der weitere Verlauf beobachtet wird.

Eine Hysterektomie ist nur bei Adenomyose sinnvoll, sofern nicht wegen Kinderwunsch uteruserhaltend operiert werden muss. Bei peritonealer Endometriose hat die Hysterektomie keine Bedeutung. Prof. Dr. Ralf Rothmund wies auf mögliche schwere psychische Folgen einer Hysterektomie bei Patientinnen mit früherem unerfülltem Kinderwunsch hin, auch wenn aktuell kein Kinderwunsch mehr besteht.

Darmendometriose

Die TVS gibt laut Prof. Dr. Jörg Keckstein, Villach, mit einer Spezifität von 100% Aufschluss über einen Darmbefall, außer am Sigma. Eine Koloskopie bezeichnet er als verzichtbar, da die Endometriose-Läsionen außen am Darm liegen. Als Techniken der operativen Resektion einer Darmendometriose führte er Shaving und Segmentresektion an. Beim Shaving wird der Endometriose-Herd mit oder ohne Öffnung des Darmes (diskoide Resektion) entfernt. Bei tieferen Herden ist eine Segmentresektion erforderlich. Beide Techniken haben Nachteile: Nach Shaving treten laut Keckstein bei bis zu 20% der Patientinnen wieder Schmerzen auf. Nach Resektion sind anhaltende Darmprobleme häufig.

Der Viszeralchirurg Dr. Michael Kramer, München, unterstrich die Bedeutung langfristiger postoperativer Darmprobleme. Er macht eine Koloskopie nicht wegen der Endometriose, sondern aus forensischen Gründen und zum Nachweis anderer Darmbefunde. Kramer führt keine diskoide Resektion durch, sondern meistens eine laparoskopische kolorektale Resektion mit Seit-zu-End-Anastomose. Diese Technik geht nach seinen Angaben mit weniger postoperativen Darmstenosen einher; für die besonders spannungsfreie Anastomose müssen aber bis zu 25 cm mehr Darm reseziert werden. Ein prophylaktisches Stoma setzt Kramer nicht. Wenn das Risiko einer rektovaginalen Fistel besteht, erhält die Patientin ein passageres Stoma für 3–4 Wochen. Dies ist bei ca. 2% der Eingriffe erforderlich.

Endometriose an Blase und Harnleiter

Eine Endometriose an Blase und/oder Harnleiter lässt sich nach Angabe des Gynäkologen Dr. Bernd Holt-haus, Damme, mit TVS gut diagnostizieren. Wenn der Ureter bei einer Endometriose-Operation nicht eindeutig identifizierbar ist, muss er langstreckig dargestellt werden, damit er nicht intraoperativ geschädigt wird. Bei Ureterläsionen mit der Notwendigkeit einer Ureteranastomose oder Neueinpflanzung in die Blase soll ein Urologe hinzugezogen werden. Der Urologe Prof. Dr. Jörg Schüller, Berlin, empfahl bei bekannter Beziehung von Endometriose-Herden zum Ureterostium eine präoperative Harnleiter-Schienung und nach Resektionen eine schräge Anastomosierung.

Radikalität und individuelle Angemessenheit der Operation

Rothmund bezeichnete die vollständige Resektion aller Endometriose-Herde als wichtigsten Prognosefaktor: „Eine vollständige Entfernung führt i. d. R. zu einer Verbesserung der Lebensqualität, der Schmerzsymptomatik und der Sexualität.“ Und nicht zuletzt auch zu einer Senkung der Rezidivhäufigkeit. Allerdings sollte nicht die Radikalität einer Operation im Vordergrund stehen, sondern ihre individuelle Angemessenheit und die Symptomorientierung: „Der gute Endometriose-Operateur“, so Rothmund, „sollte sich nicht am Ausmaß seiner Radikalität messen, sondern immer im Auge und im Bewusstsein haben, wie die individuelle Situation der einzelnen Patientin ist, und welches der beste Weg zur dauerhaften Verbesserung der Lebensqualität ist. Es gibt keine Patentlösung, für die einzelne Patientin kann der Weg sehr unterschiedlich sein.“

Patientenorientierte Parameter beachten

Da patientenorientierte Parameter für die Beurteilung der chirurgischen Endometriose-Therapie wichtig sind, stellte Dr. Julia Radosa, Homburg (Saar), ein entsprechendes Studienvorhaben vor: „Für die Patientin ist wichtig, was macht die Operation mit meinem Alltag. Deswegen sind in den letzten Jahren sog. PROMs bzw. Patient reported outcome measures in den Fokus des Interesses gerückt.“

In der geplanten EndoPROM-Studie geht es um die prospektive Erfassung solcher PROMs. Untersucht wird z. B. die Korrelation zwischen dem rASRM-Stadium der Endometriose und der Lebensqualität/Sexualität wie auch der Einfluss der operativen Therapie auf diese Parameter. Dies wird anhand standardisierter PROMs wie dem Female Sexual Function Index (FSFI) zur Erfassung der weiblichen Sexualität, dem EuroQol-5D (EQ-5D) und dem Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) zur Erfassung der Lebensqualität ermittelt.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Beschwerden junger Patientinnen, wie etwa eine primäre Dysmenorrhö, sollten aktiv im Hinblick auf eine mögliche Endometriose untersucht werden. Dabei haben azyklische Beschwerden eine wichtige Hinweisfunktion.
- Besteht eine Indikation entweder für eine primäre medikamentöse oder adjuvante postoperative medikamentöse Langzeittherapie, ist eine Gestagenmonotherapie mit Dienogest (Visanne®) Mittel der Wahl. Bei Therapieresistenz kann ein GnRH-Analogon (langfristig mit Add-back-Therapie) gegeben werden.
- Bei Patientinnen, bei denen vermehrt Blutungen erwartet werden, muss individuell entsprechend der Situation das weitere Vorgehen abgewogen werden.

QUALITÄTSSICHERUNG UND -VERBESSERUNG

QS Endo Real: Wie sieht die Endometriose-Versorgung heute aus?

Das Projekt QS Endo Real ist eine Versorgungsforschungs-Studie der Stiftung Endometriose-Forschung (SEF). Nach Angaben von Prof. Dr. Ivo Meinhold-Heerlein, Aachen, wurde die Studie unternommen, „weil wir glauben, dass die Versorgung der Endometriose in Deutschland flächendeckend nicht auf dem Niveau geschieht, welches wir mit Hilfe unserer Diskussionen, Leitlinien, Statements vorgeben.“

Die Chefarzte aller gynäkologischen Abteilungen im deutschsprachigen Raum erhielten einen Fragebogen. Von ca. 1000 angeschriebenen Zentren antworteten etwa 300, darunter ca. 40 bereits zertifizierte Endometriose-Zentren. Fast die Hälfte der antwortenden Zentren gehörte zur Grund- und Regelversorgung, wo vermutlich etwa die Hälfte der Endometriose-Patientinnen betreut wird.

Fast alle Zentren machen eine histologische Sicherung. Eine rASRM-Klassifizierung führen die allermeisten zertifizierten Endometriose-Zentren (zEZ) bzw. etwa die Hälfte der nicht zertifizierten Zentren (nzZ) durch, eine ENZIAN-Klassifizierung fast drei Viertel (zEZ) bzw. ein Viertel (nzZ). Im Sinne einer stadienabhängigen Therapieplanung besteht also noch Nachholbedarf.

NzZ überweisen etwa ein Drittel ihrer Patienten – z. T. primär und z. T. nach Teilsanierung oder histologischer Diagnose-sicherung – an ein EZ. Über zwei Drittel der Patientinnen erhalten demnach eine interdisziplinäre Komplettresektion in nzZ. In fast allen Zentren nimmt mind. ein Mitarbeiter an der Endometriose-Fortbildung teil. Leitlinien sind nach Einschätzung der allermeisten Klinikleiter sehr hilfreich oder hilfreich. Eine Nierensonografie hielt nur etwa die Hälfte der Chefarzte für unbedingt erforderlich, die meisten anderen aber für wünschenswert.

Ist die Betreuung der Patientinnen mit Endometriose durch die Etablierung von Zentren besser geworden?

Dieser für die Qualitätsverbesserung zentralen Frage ging eine Befragung von zEZ (SEF-Studie) nach, die Prof. Dr. Andreas Müller, Karlsruhe, vorstellte. Im Rahmen der Studie erhielten etwa 100 zEZ einen Fragebogen, den nicht ganz die Hälfte der Zentren beantwortete.

Die Kriterien der Zertifizierung empfanden etwa zwei Drittel der zEZ als „gut“ erfüllbar. Die allermeisten streben eine Rezertifizierung an. Die Meldung der Kennzahlen ist ein Problem für die Hälfte der Zentren. Die wirtschaftlichen Auswirkungen der Zertifizierung fand etwa die Hälfte positiv.

In der Selbsteinschätzung der Qualität sagte eine große Mehrzahl, die Behandlung der Patientinnen und der Wissensstand der Mitarbeiter hätten sich verbessert. Bei etwa zwei Drittel hat auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit Fortschritte gemacht.

Fast alle halten die derzeitige Prüfung der Prozessqualität für angemessen. Die Prüfung der Ergebnisqualität befürwortet noch nicht ganz die Hälfte der zEZ, der Rest ist diesbezüglich meist noch unentschieden.

Fazit von Müller: „Der Zertifizierungsprozess wird von den Zentren im Allgemeinen als gut bewertet. In der Selbsteinschätzung hat sich die Qualität offenbar verbessert.“

Literatur

- [1] Eisenberg VH et al. BJOG 2017 Apr 26. [Epub ahead of print]
- [2] De Graaff AA et al. Hum Reprod 2016; 31: 2577–2586
- [3] Marsh EE, Laufer MR. Fertil Steril 2005; 83: 758–760
- [4] Dun EC et al. JSLS 2015; 19: e2015.00019
- [5] Janssen EB et al. Hum Reprod Update 2013; 19: 570–582
- [6] Tandoi I et al. J Pediatr Adolesc Gynecol 2011; 24: 376–379
- [7] Yeung P Jr et al. Fertil Steril 2011; 95: 1909–1912
- [8] Prescott J et al. Hum Reprod 2016; 31: 1475–1482
- [9] Hauzman EE et al. Semin Reprod Med 2013; 31: 173–177
- [10] Freis A. 13th World Congress of Endometriosis, Vancouver 17–20 May 2017; Abstract MS06-05
- [11] Yazbeck C et al. Gynecol Obstet Fertil 2015; 43: 665–669
- [12] Sallam HN et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004635
- [13] Tamura H et al. J Ovarian Res 2014; 7: 100
- [14] Opøien HK et al. Reprod Biomed Online 2011; 23: 389–395
- [15] Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045l_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 27.7.2017)
- [16] Dunselman GA et al. Hum Reprod 2014; 29: 400–412
- [17] Daraï E et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 209: 86–94
- [18] Iversen ML et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 688–693
- [19] Dueholm M. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 715–726
- [20] Kishi Y et al. Fertil Steril 2014; 102: 802–807.e1
- [21] Pontis A et al. Gynecol Endocrinol 2016; 32: 696–700
- [22] Van den Bosch T et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 284–298
- [23] Dakhly DM et al. J Minim Invasive Gynecol 2016; 23: 364–371
- [24] Ibrahim MG et al. Fertil Steril 2015; 104: 1475–1483
- [25] Scheerer C et al. Arch Gynecol Obstet 2016; 294: 657–664
- [26] Mechsner S et al. Fertil Steril 2007; 88: 581–587
- [27] Straub RH et al. Wien Klin Wochenschr 2007; 119: 444–454
- [28] Arnold J et al. Brain Behav Immun 2012; 26: 132–141
- [29] Scheerer C et al. Mol Neurobiol 2016b Aug 24. [Epub ahead of print]
- [30] Guerriero S et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 318–332
- [31] Bazot M et al. Eur Radiol 2017; 27: 2765–2775
- [32] Vlahos N et al. Fertil Steril 2013; 100: 1337–1342
- [33] Koga K et al. Fertil Steril 2015; 104: 793–801
- [34] Muzii L et al. Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 203–211
- [35] Sacco K et al. Gynecol Endocrinol 2012; 28: 134–138
- [36] Grandi G et al. Inflamm Res 2016; 65: 183–192
- [37] Lazzeri L et al. J Endometr Pelvic Pain Disord 2010; 2: 169–181
- [38] Petraglia F et al. Arch Gynecol Obstet 2012; 285: 167–173
- [39] Morotti M et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 183: 188–192
- [40] Lee DY et al. Arch Gynecol Obstet 2016; 294: 1257–1263
- [41] Bedaiwy MA et al. Fertil Steril 2017; 107: 537–548
- [42] Singh S. World Endometriosis Congress Sao Paolo 2014; Abstract
- [43] Ota Y et al. J Endometr Pelvic Pain Disord 2015; 7: 51–88
- [44] Seitz C et al. Fertil Steril 2009; 92: S10
- [45] Kitawaki J et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 157: 212–216
- [46] Römer T. SEUD Kongress Barcelona 2015; Abstract
- [47] Leonardo-Pinto JP et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 211: 108–111
- [48] Taylor HS et al. N Engl J Med 2017 May 19. [Epub ahead of print]

BASISTEXT: VISANNE®

Visanne® 2 mg Tabletten

Zusammensetzung: Wirkstoff: 1 weiße bis cremefarbene Tbl. enth. 2 mg Dienogest. Sonst. Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Povidon K 25, Magnesiumstearat, Talkum, Crospovidon. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Endometriose. **Gegenanzeigen:** Best. venöse thromboembolische Erkrankungen, vorausgeg./best. arterielle und kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus m. Gefäßbeteiligung, best./vorausgeg. schw. Lebererkrankung, solange Leberfunktionswerte nicht normal, best./vorausgeg. Lebertumoren, bekannte/vermutete sexualhormonabh. maligne Tumoren, diag. nicht abgeklärte vag. Blutungen, Überempfindlichkeit gg. Wirkstoff od. sonst. Bestandteile.

Warnhinweise: Bei Anwendung von Visanne od. Gestagen-Monopräparaten: schwerw. uterine Blutungen, Veränd. d. Blutungsmusters, venöse/arterielle Thromboembolien, Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs geringfügig erhöht, Lebertumoren, Estradiolspiegel moderat erniedrigt, Verringerung d. Knochendichte mögl. (insbes. bei Adolescentinnen und Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko), persist. Ovarialzysten. Besondere Überwachung/besondere Maßnahmen: Depression, Hypertonie, Diabetes, Chloasma, rez. cholestat. Ikterus/Pruritus, Extrauterintrag. i. d. Anamnese. Enthält 62,8 mg Lactose pro Tbl. Pat. m. hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption, die auf einer lactosefreien Diät sind, sollten diese Menge beachten. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Gewichtszunahme, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Nervosität, Libidoverlust, Stimmungswandel, Kopfschmerzen, Migräne, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Flatulenz, geblähtes Abdomen, Erbrechen, Akne, Alopezie, Rückenschmerzen, Brustbeschwerden, Ovarialzysten, Hitzewallungen, Uterine/vag. Blutungen inkl. Schmierblutungen, asthenischer Zustand, Reizbarkeit. *Geleg.:* Anämie, Gewichtsabnahme, Zunahme d. Appetits, Angst, Depression, Stimmungsschwankungen, Ungleichgewicht d. autonomen Nervensystems, Aufmerksamkeitsstörung, Augentrockenheit, Tinnitus, un spez. Kreislaufstörungen, Palpitationen, Hypotonie, Dyspnoe, Diarrhoe, Obstipation, Bauchbeschwerden, gastrointestinale Entzündung, Gingivitis, trockene Haut, Hyperhidrose, Pruritus, Hirsutismus, Onychoklasie, Schuppen, Dermatitis, abn. Haarwachstum, photosen. Pigmentierungsstörung, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerzen/Schweregefühl i. d. Extremitäten, Harnwegsinfektion, vag. Candidose, vulvovag. Trockenheit, genitaler Ausfluss, Beckenschmerzen, atroph. Vulvovaginitis, Gewebeveränd. i. d. Brust, fibrozyst. Brusterkrankung, Brustverhärtung, Ödeme. Verringerung d. Knochendichte bei Adolescentinnen.

Verschreibungspflichtig. Stand: FI/7, 09/2015

Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Str. 15, D-07745 Jena