



# Die medikamentöse Behandlung der Endometriose

Monika Schmidmayr<sup>1</sup>, Barbara de Oriol<sup>2</sup>, Vanadin Seifert-Klauss<sup>1</sup>, Marion Kiechle<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zertifiziertes Endometriose-Zentrum, Frauenklinik und Poliklinik rechts der Isar der TU München

<sup>2</sup> Gemeinschaftspraxis Frauenärzte Prof. Dr. D. Berg/Dr. B. Lesoine, München

## Einleitung und Definition

Als Endometriose bezeichnet man eine durch die Ansiedlung von Endometriumgewebe außerhalb der Gebärmutter charakterisierte Erkrankung. Sie kann an sehr verschiedenen Lokalisationen vorkommen. Betroffen sind vor allem Tüben und Uteruswand im Sinne einer Adenomyosis uteri (Endometriosis genitalis interna), die Ovarien, meist in Form von Zystenbildung (► Abb. 1), das Peritoneum und die Ligamenta sacrouterina (Endometriosis genitalis externa ► Abb. 2), aber auch Harnblase/-leiter, Omentum majus (► Abb. 3), Darm (Endometriosis extragenitalis abdominalis/extrabdominalis) und als Rarität z. B. die Lunge. Etwa 10 % aller Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sind davon betroffen, allein in Deutschland erkranken jährlich etwa 40.000 Frauen [1]. Damit handelt es sich nach dem Uterus myomatosus um die zweithäufigste Frauenkrankheit. Bei mindestens zwei Millionen deutschen Frauen besteht derzeit eine Indikation zur chirurgischen und/oder medikamentösen Endometriose-Therapie.

Die Endometriose hat wegen des Behandlungsaufwands und des häufig resultierenden Arbeitsausfalls eine erhebliche volkswirtschaftliche Bedeutung [1, 2]. Die Erkrankung kann bei betroffenen Frauen an vielen Tagen im Jahr zu schmerzbedingter Arbeitsunfähigkeit und häufig zu mehrfachen Operationen führen. Obwohl die Endometriose grundsätzlich eine Erkrankung benignen Natur ist, kann sie in manchen Fällen über Organgrenzen hinweg wachsen, z. B. Blase, Darm, Harnleiter

oder sogar die Lunge infiltrieren und dann zu zyklischer Hämaturie, Darmblutungen oder Hämoptysis führen. Auch bei einem Harnstau unklarer Genese sollte an eine möglicherweise zugrundeliegende Harnleiter-Endometriose gedacht werden.

Leitsymptome der Erkrankung sind Periodenschmerzen, chronischer Unterbauchschmerz und Sterilität. Allerdings besteht keine zwangsläufige Korrelation zwischen der Intensität der Beschwerden und dem Stadium der Erkrankung [3].

Eine Behandlungsindikation sollte nur bei symptomatischer Endometriose, in jedem Fall aber bei Funktionsverlust durch Organbefall, gestellt werden [1]. Therapieziele sind Linde-

rung der Beschwerden, Verhinderung einer Progression der Erkrankung und Verbesserung der Lebensqualität.

Der Evidenzgrad vieler medikamentöser Therapiestrategien ist bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit bisher nur gering. Nach alleinigem operativem Eingriff folgt jedoch fast regelhaft ein Rezidiv. Daher ist die medikamentöse Behandlung nach einer operativen Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patientin bezogen auf Beschwerdebild, Ausdehnung der Erkrankung, Kinderwunsch und Alter essentiell. Auch die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie, die Operationsrisiken und auch die Behandlungskosten müssen beachtet werden.

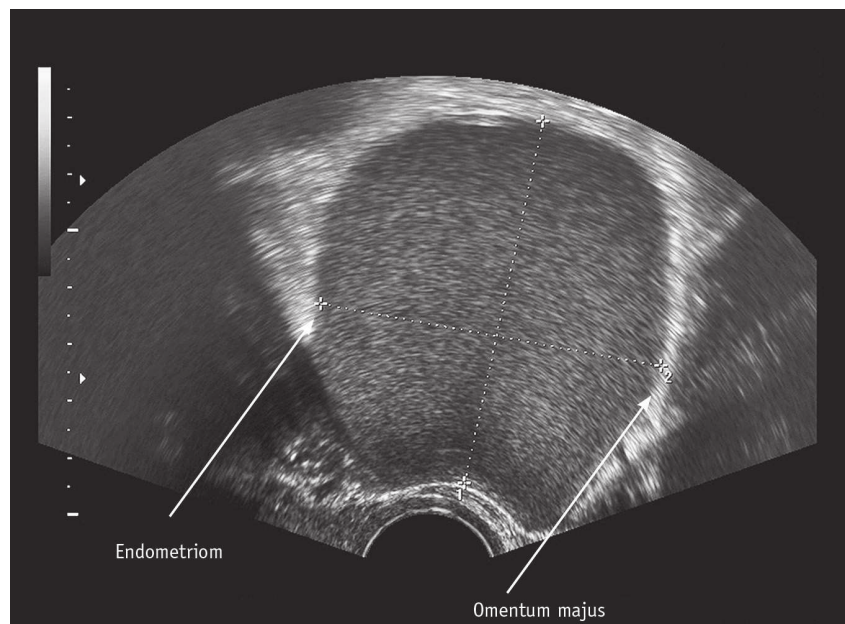


Abb. 1: Sonografisches Bild einer Endometriose-Zyste

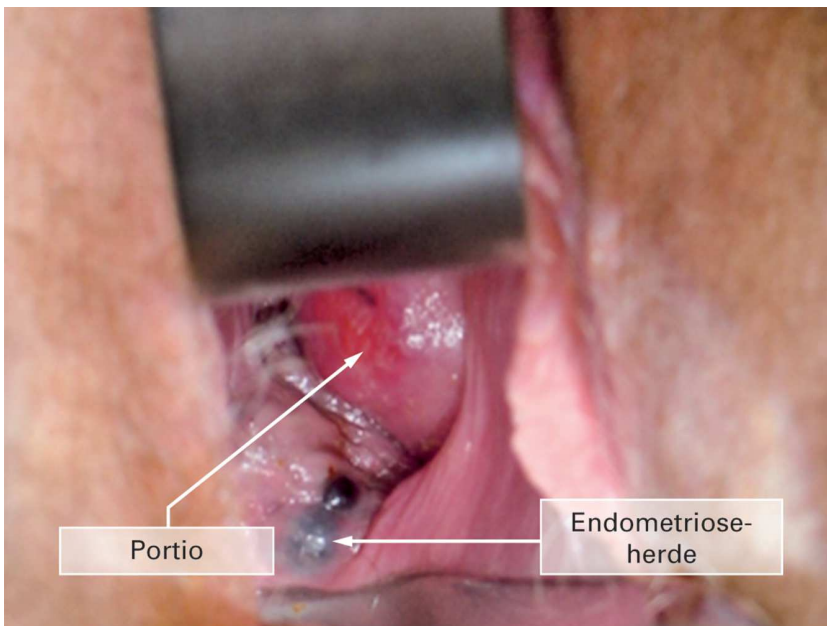


Abb. 2: Endometriosis genitalis externa (Vagina), Spiegeleinstellung

### Therapie

Zu Ätiologie und Pathogenese der Endometriose existieren verschiedene Modelle, letztlich sind sie jedoch nicht geklärt. Kausale Therapieansätze bestehen daher bislang nicht.

### Chronischer Unterbauchschmerz ohne Kinderwunsch

Bei der Behandlung dieser chronischen Erkrankung sollte die Indikation zum operativen Eingriff restriktiv gestellt werden, um eine unnötige Belastung der Patientinnen mit Wiederholungseingriffen zu vermeiden. Die endokrine Therapie sollte nach Möglichkeit im Vordergrund stehen.

### Schmerztherapie

Frauen mit mäßig starker Dysmenorrhoe werden häufig vor einer definitiven histologischen Sicherung der Erkrankung zunächst empirisch mit Analgetika, oft in Kombination mit oralen Kontrazeptiva, behandelt [3]. Dies erscheint sinnvoll, da in Endometriose-Gewebe vermehrt Cyclooxygenase-2 nachgewiesen wurde, auch wenn eine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit bei Endometriose-assoziierten Beschwerden fehlt [13]. Am häufigsten werden Nichtsteroidale Antiphlogistika

(NSAID) wie Naproxen, Ibuprofen oder Diclofenac eingesetzt.

### Endokrine Therapie

Östrogen wirkt auf orthotope wie ektoper Endometriumschleimhaut proliferativ, daher können medikamentöse Therapien, welche den hormonellen Zyklus der Frau beeinflussen und damit die Östrogenbildung supprimieren, die weitere Ausdehnung der Erkrankung hemmen und bereits existierende Herde verkleinern. Da es sich meist um menstruationsabhängige Beschwerden handelt, ist außerdem die Amenorrhoe ein erklärtes Therapieziel.

Kombinierte orale Kontrazeptiva: Monophasische Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate führen zu einer Dezidualisierung des Endometriums und der Endometrioseherde. Es handelt sich jedoch in der Indikation „Endometriose“ um einen Off-label-use. Für Frauen, bei denen keine Kontraindikation für die Einnahme einer hormonellen Kontrazeption besteht (wie Thromboseerkrankung), und die Verhütungsbedarf haben, ist der Einsatz eines kombinierten Ein-Phasen-Präparates im Langzyklus über mindestens 3–6

Monate die Therapie der ersten Wahl [3, 4]. Auch die Anwendung des Intrauterinrings und des Verhütungspflasters können mit der Patientin diskutiert werden [18]. Gegenüber den Gestagenmonopräparaten sind sie in der Zyklus-Stabilität überlegen.

Eine Wirksamkeit von oraler Kontrazeption +/- NSAID ist nur für die Zeit der Anwendung zu erwarten, nach Absetzen der Therapie treten die Schmerzen zumeist erneut auf.

Gestagene: Bessern sich die Beschwerden nach 3–6 Monaten unter dieser Kombinationstherapie nicht deutlich, so sollte als Alternative eine Gestagen-Mono-Therapie in Betracht gezogen werden. Ist die Diagnose der Endometriose noch nicht histologisch gesichert, ist zu diesem Zeitpunkt ein operativer Eingriff indiziert. Dabei sollte Material zur Gewinnung einer histologischen Diagnose entnommen werden. Gleichzeitig sollte immer eine möglichst weitgehende chirurgische Sanierung erfolgen.

Gestagene hemmen direkt die Proliferation der Endometrioseherde durch eine Dezidualisierung und spätere Atrophie derselben. Zusätzlich kommt es zu einer Downregulation der Östrogenrezeptoren und teilweise verminderten Ausschüttung von hypophysären Gonadotropinen. Dies induziert eine therapeutische Amenorrhoe, die sich für die Behandlung der Dysmenorrhö, Dyspareunie und des chronischen Unterbauchschmerzes bei der Endometriose als effektiv erwiesen hat [4].

Oft wird nach chirurgischer Behandlung der Endometriose eine Gestagentherapie eingeleitet mit dem Ziel der Verlängerung des beschwerdefreien Intervalls. Verschiedene Gestagenpräparate und Darreichungsformen wie z. B. Depot-Injektionen, subkutanes Implantat und levonor-



gestrelhaltiges Intrauterinpressar stehen neben der oralen Gabe von Gestagen-Mono- "Minipillen,, zur Verfügung. Vor allem das gestagenhaltige Intrauterinpressar ist oft effektiv in der Behandlung von Dyspareunie aufgrund einer Endometriose des Septum rectovaginale oder bei Adenomyosis uteri, jedoch ebenfalls wie die genannten Medikamente für diese Indikation nicht zugelassen [4].

Die erste Zulassung für ein Gestagenmonopräparat zur Endometriose-therapie erfolgte in Deutschland im Mai 2010 für den Wirkstoff Dienogest (Visanne®). Es hat sich als gut wirksame, sichere und gut verträgliche Option für die Langzeittherapie der Endometriose erwiesen [5].

Bei guter Verträglichkeit kann die Gestagentherapie für unbegrenzte Zeit angewendet werden. Allerdings kommt es unter reinen Gestagenpräparaten bei einigen Frauen zu Zwischenblutungen, depressiver Verstimmung und Gewichtszunahme. Dadurch kann ein Therapieabbruch notwendig werden, worauf dann häufig ein Beschwerderezidiv folgt.

GnRH-Analoga: Gonadotropin-Releasing Hormon(GnRH)-Agonisten führen über eine Suppression der Gonadotropine in der Hypophyse zu einer Hypoöstrogenämie, Atrophie des Endometriums und Blutungsfreiheit. Sie sind effektiver als orale Kontrazeptiva oder Gestagene bei der Behandlung von Schmerzen bei fortgeschrittener Endometriose, aber auch nebenwirkungsreicher (klimakterische Beschwerden aller Abstufungen, Verminderung der Knochendichte). In diesem Stadium der Erkrankung sind GnRH-Agonisten postoperativ Mittel der Wahl, um die Rezidivrate zu verringern und das beschwerdefreie Intervall zu verlängern [1]. Ist die Diagnose der Endometriose noch nicht gesichert, ist vor der Gabe von GnRH-Analoga ein operativer Eingriff zur Histologiege-

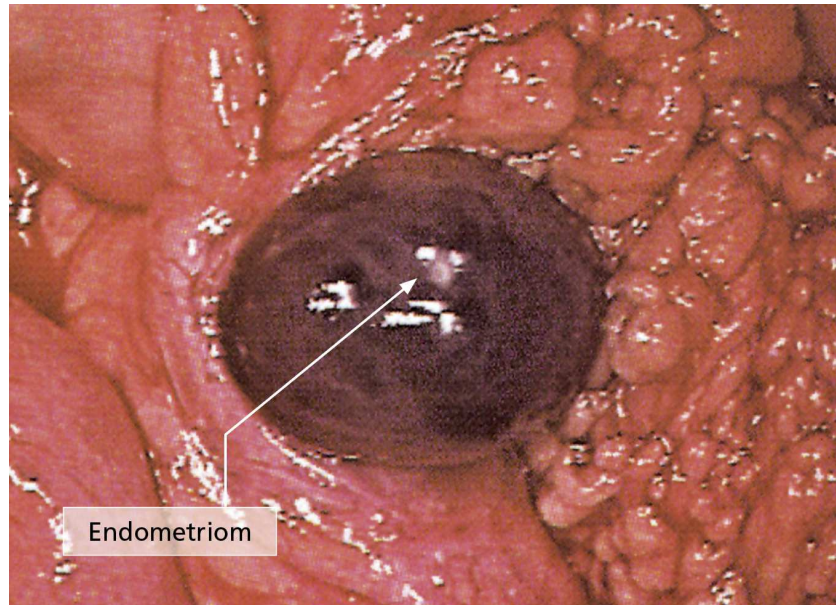


Abb. 3: Endometriosis extragenitalis abdominalis, intraoperativ

winnung mit der Möglichkeit einer gleichzeitigen, chirurgischen Sanierung der Endometriose empfehlenswert.

Verschiedene für die Endometriose zugelassene Präparate stehen zur Verfügung: Täglich als Nasenspray, alle 4 Wochen als subkutanes Implantat oder als subkutane oder intramuskuläre Injektion, welche auch dreimonatlich möglich ist. Üblicherweise sollte die Therapie auf 6 Monate begrenzt sein, da die Nebenwirkungen, v. a. klimakterische Beschwerden, wie Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen, aber auch eine Abnahme der Knochendichte, erheblich sein können. Wird die Therapie länger eingesetzt oder bestehen starke Nebenwirkungen, so kann eine protektive Begleitmedikation ("add-back,,) mit einer niedrig dosierten, kombinierten Hormontherapie sinnvoll sein. Dadurch werden Serumöstradiolwerte zwischen 30–45 pg/ml erreicht, sodass eine ausreichende Knochenprotektion gewährleistet werden kann, ohne die Proliferation der Endometriose zu sehr zu stimulieren [3]. Neuere Untersuchungen zu oralen GnRH-Antagonisten weisen auf eine gute Wirksamkeit bei bezüglich der Kno-

chendichte vergleichbarer Sicherheit dieser Darreichungsform hin [15, 16]. Sie befinden sich jedoch noch in der Erprobungsphase.

Eine Therapie über nur drei Monate kann Schmerzen ebenso gut lindern, jedoch ist das rezidivfreie Intervall dann kürzer [1]. Es kann eine Erhaltungstherapie mit Gestagenen oder kombinierten oralen Kontrazeptiva angeschlossen werden. Der präoperative Einsatz von GnRH-Analoga führt nicht zu einer Verbesserung der Operabilität durch eine Verkleinerung der Herde und wird daher nicht empfohlen [1].

#### Aromatase-Inhibitoren

Die Aromatase katalysiert die Umwandlung von Androgenen in Östrogene, postmenopausal v. a. im peripheren Fettgewebe. Aromatase-Hemmer werden daher in erster Linie in der Therapie des postmenopausalen hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms eingesetzt. Da erhöhte Aromatase-Expression auch in Endometriose-Gewebe nachgewiesen wurde, liegt der therapeutische Einsatz auch hier nahe, und es gibt bereits Hinweise auf ihre Wirksamkeit [14]. Aktuell wird in einer klinischen Phase-II-Studie ein Vagi-





nalring mit einer Kombination aus Anastrozol und Levenorgestrel erprobt. Ein für die Indikation Endometriose zugelassenes Präparat ist nicht im Handel.

### Neue Therapieansätze

Eine Reihe von Wirkstoffen, die in die pathophysiologischen Mechanismen bei Endometriose eingreifen könnten, wie Immunmodulatoren, Angiogenesehemmer oder Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$ -Blocker wurden bereits in vivo oder im Tiermodell mit z. T. erfolgversprechenden Ergebnissen getestet, werden bislang aber wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht beim Menschen eingesetzt. Auch für Metformin zeigt sich im Rattenmodell eine Größenreduktion von Endometrioseherden. In Pilotstudien wurden der Dopaminagonist Quinagolid (n = 10) und Valproat (n = 3) mit guten Ergebnissen bezüglich Verkleinerung der Endometrioseherde (Quinagolid) und Verbesserung von Schmerzen (Valproat) in vivo getestet. All diese Wirkstoffe befinden sich aber noch nicht im routinemäßigen klinischen Einsatz, weitere Studien sind hier notwendig [8].

Selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren (SPRMs) sind Progesteron-Rezeptor-Liganden mit gemischt agonistisch/antagonistischer Wirksamkeit. Sie sind in Deutschland bislang als Notfallkontrazeptiva sowie für die Behandlung von Myomen zugelassen. Eine Beeinflussung auch von Endometrioseherden ist denkbar. Die Anwendung befindet sich jedoch noch in der Prüfung [17].

Für eine wirksame Behandlung der Dysmenorrhoe oder der Endometriose durch diätetische Maßnahmen gibt es keine ausreichende Evidenz [12].

### Sterilität

Endokrine Therapien können im Vergleich zu Placebo die Rate spontaner Schwangerschaften bei Frauen mit endometriosebedingter Sterilität nicht steigern [3, 6]. Dies trifft auch

auf eine endokrine postoperative Erhaltungstherapie zu [9]. Daher sollte eine Kinderwunschbehandlung durch vorhergehende medikamentöse Therapien nicht verzögert werden [1, 6, 9].

### Indikationen zur operativen Therapie

Die Diagnose der Endometriose kann nur histologisch gesichert werden. Die Laparoskopie gilt als Goldstandard, um die Diagnose zu stellen und eine Sanierung der Endometriose durchzuführen [1].

Bei akuten Schmerzen, sonografischem Verdacht auf Endometriosezysten und/oder zur Abklärung bei unklarem Adnextumor kann die primär operative Sanierung der Endometriose indiziert sein.

Auch unter medikamentöser Therapie persistierende Schmerzen müssen unter Umständen operativ behandelt werden.

Zur Verbesserung der Beschwerden und Verringerung der Rezidivraten sollte postoperativ eine endokrine Erhaltungstherapie, z. B. mit einem monophasischen oralen Kontrazeptivum im Langzyklus, angestrebt werden [9, 10]. Auch ein levonorgestrelhaltiges IUD (intrauterine device) scheint postoperativ geeignet zu sein, ein Wiederauftreten von Dysmenorrhoeen zu vermeiden [4].

### Eigene Beobachtung

Der folgende Fall zeigt, vor welche Probleme man bei der Endometriose-Therapie durch komplexe Vorerkrankungen gestellt werden kann: Bei der jetzt 39-jährigen Patientin war die Erstdiagnose (ED) der Endometriose 2010 gestellt worden. In einer auswärtigen Klinik war bei Verdacht auf Abszess eine Adnektomie links durchgeführt worden, in der Histologie zeigte sich dann die Diagnose einer Endometriose. Eine endokrine Nachbehandlung erfolgte nicht.

In der Vorgeschichte bekannt sind ein Morbus Crohn, Erstdiagnose 1992, mit rezidivierenden Methotrexat- und Corticoid-Therapien, und eine sekundäre Osteopenie. Außerdem trat 2010 eine 3-Etagen-Thrombose auf. Schwanger war die Patientin trotz langjährig gehegten Kinderwunsches nie.

Die Patientin stellte sich erstmals 2014 mit zunehmenden Unterbauchschmerzen in unserer Klinik vor. In der gynäkologischen Untersuchung zeigte sich der Verdacht auf eine Endometriosezyste rechts von 28 x 33 mm Größe. Um eine erneute Operation zu vermeiden, wurde zunächst ein Therapieversuch mit dem GnRH-Analogen Leuprorelin unternommen, worunter sich die Beschwerden besserten. Die Zyste zeigte sich jedoch größenprogredient auf 55 x 48 mm, sodass nach 5 Gaben die Indikation zur laparoskopischen Zystenausschälung gestellt wurde. Diese musste bei sehr ausgedehntem Adhäsionsstatus abgebrochen werden. Mit der Patientin wurden die Möglichkeiten einer Längsschnittlaparotomie oder einer Umstellung der antihormonellen Therapie auf Goserelin besprochen, wobei sie sich – trotz ausführlicher Aufklärung über die eher geringen Erfolgchancen durch Umstellung auf ein anderes GnRH-Analogen – für Letzteres entschied. Darunter war die Zyste zunächst größenregredient, nach 6 Gaben jedoch erneut größenprogredient, sodass die Therapie umgestellt wurde auf Nafarelin Nasenspray. Bei Zustand nach 3-Etagen-Thrombose und großer Raumforderung im kleinen Becken wurde die Patientin prophylaktisch antikoaguliert. Auch unter Nafarelin nahm die Größe der Zyste zunächst ab, aktuell ist sie erneut langsam auf jetzt 84 x 75 x 63 mm angewachsen. Da die Zyste insgesamt innerhalb eines Jahres unter GnRH-Analoga-Therapie von 55 x 48 auf 84 x 75 x 63 mm an Größe zugenommen hat, wurde nun mit der Patientin die Längs-



schnittlaparotomie mit präoperativer Harnleiterschienung und chirurgischem Stand-by besprochen. Intraoperativ zeigte sich der befürchtete Adhäsionssitus, wobei sich die Zyste jedoch gut ausschälen ließ. Histologisch bestätigte sich die Endometriose. Bei zunehmender Osteopenie unter erneuter Kortikoid- und GnRH-Analoga-Therapie (T-Score in der Dual-Röntgen-Absorptiometrie-(DXA-)Messung für L1-4 2011: -1.2, 2012: -1.9, L4 2012: -2.2) wurde neben der Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D eine Bisphosphonat-Therapie eingeleitet.

### Zusammenfassung

Endometriose ist eine durch die Ansiedlung von Endometriumgewebe außerhalb der Gebärmutter gekennzeichnete Erkrankung, deren Hauptsymptome Dysmenorrhoe bzw. chronische – meist zyklische – Unterbauchschmerzen und Sterilität sind. Etwa 10 % aller Frauen im reproduktiven Alter haben Endometriose.

Die medikamentöse Therapie richtet sich vor allem nach den Symptomen sowie nach der Frage eines eventuell vorhandenen Kinderwunschs. Ziele sind die Verbesserung der Symptomatik und die Rezidivprophylaxe nach einer operativen Sanierung.

Die medikamentösen Therapieoptionen bestehen aus symptomatischer Schmerztherapie, v. a. mit nicht steroidalen Antiphlogistika wie Ibuprofen und Naproxen, und endokriner Therapie. Da die Endometriose vom proliferationsfördernden Estrogen abhängig ist, sind vor allem estrogen-inhibierende bzw. -antagonisierende Ansätze erfolgreich. In erster Linie stehen hier monophasische kombinierte orale Kontrazeptiva im Langzyklus zur Verfügung, für die jedoch in dieser Indikation keine Zulassungsstudien durchgeführt wurden. Daneben stellen reine Gestagenpräparate gut wirksame und verträgliche, zum Teil für die Indikation Endometriose zugelassene Alter-

nativen dar. GnRH-Analoga sind in verschiedenen Applikationsformen wie täglicher Nasenspray, als monatliches oder dreimonatliches Depot subkutan oder intramuskulär erhältlich. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils (klimakterische Beschwerden, Verringerung der Knochendichte) sollten GnRH-Analoga nur nach Versagen der anderen Optionen und nach histologischer Sicherung der Endometriose eingesetzt werden.

Operationen sollten möglichst restriktiv indiziert werden und haben ihre Rolle vor allem bei der Diagnosestellung sowie der Therapie der fortgeschrittenen Endometriose mit medikamentös nicht beherrschbaren Beschwerden.

Als vorausgehende Therapie zur Verbesserung der operativen Ausgangssituation haben sich medikamentöse Behandlungsansätze nicht bewährt. Eine Kinderwunschtherapie bei endometriosebedingter Sterilität sollte durch eine endokrine Therapie nicht verzögert werden.

### Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV): Diagnostik und Therapie der Endometriose (S1-Leitlinie): <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html>. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/045, Stand: 31.08.2013.
2. De Graaff AA, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013; 28: 2677–2685.
3. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 2389–2398.
4. Abou-Setta AM, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNF-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD005072.
5. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 11: 41–47.
6. Gianaroli L, et al. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Human Reprod* 2012; 27: 3365–3379.
7. Strowitzki T, et al. Dienogest is as effective as leuporelide acetate in treating the painful

symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multi-centre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–641.

8. Soares SR et al: Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril* 2012; 98: 529–555.
9. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 883–890.
10. Vlahos N, et al. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2013; 100: 1337–1342.
11. Kim SH, et al. Update on the treatment of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med* 2013; 40: 55–59.
12. Plattanittum P, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 23; 3.
13. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 50–56.
14. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, et al. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 89.
15. Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, et al. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reprod Sci* 2014; 21: 363–371.
16. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, et al: Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci* 2014; 21: 1341–1351.
17. Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 232–243.
18. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE-Guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–412.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Monika Schmidmayr  
Frauenklinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
E-Mail: monika.schmidmayr@lrz.tum.de

Dr. Monika Schmidmayr

