

Im Blickpunkt

Möglichkeiten zur Prävention der Endometriose – medikamentös und operativ

■ Einleitung

Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre zur Behandlung der Endometriose haben gezeigt, dass weder die operativen noch die uns bisher zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien die Erkrankung heilen können. Rezidive, wiederholte Operationen und wiederholte Verordnungen von hormonellen oder antientzündlichen Therapien sind Realität im Praxisalltag. Endometriose als chronische, die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigende Krankheit hat an Bedeutung zugenommen. Mit geschätzten 40.000 Neuerkrankungen und 20.000 stationären Fällen pro Jahr in Deutschland ist sie eine der häufigsten gutartigen Erkrankungen der Frau in der Geschlechtsreife. Der Behandlungsplan sollte neben suffizienter chirurgischer und medikamentöser Therapie auch Möglichkeiten der Prävention berücksichtigen. Im Folgenden wird das aktuelle Wissen zu diesem Problem dargestellt.

■ Präventionsmöglichkeiten bei Endometriose

K.-W. Schweppe

Frauenklinik – Endometriosezentrum,
Ammerland-Klinik, Westerstede

Wenn wir die verschiedenen Möglichkeiten der Prävention in Zusammenhang mit Endometriose definieren wollen, so ist eine primäre Prävention die Vermeidung der Erkrankung. Dies könnte möglich sein durch allgemeine Änderungen des Lebensstils, wie bspw. Bewegung, Ernährung oder Menstruationshygiene. Auch Familienplanung und Reproduktionsverhalten sowie Möglichkeiten einer Chemoprävention, wie z. B. durch orale Kontrazeptiva, speziell als Langzeiteinnahme sind überlegenswerte Optionen. Unter Sekundärprävention wäre Früherkennung zu verstehen. Dazu müsste man überlegen, ob es Risikogruppen für eine Erkrankung an Endometriose gibt und ob Möglichkeiten bestehen, diese frühzeitig zu erkennen. Tertiäre Prävention wäre dann die Vermeidung von Rezidiven nach behandelter Endometriose. Einerseits ist dazu eine möglichst effektive Primärtherapie (chirurgische Sanierung) und ggf. eine adjuvante medikamentöse Therapie notwendig, ähnlich wie in der Onkologie, um das Rezidiv-Risiko zu reduzieren bzw. das rezidivfreie Intervall zu verlängern. Andererseits wäre eine

*Endometriose – Prävention – Früherkennung –
Rezidiv-Vermeidung – Behandlung*

gynäkologische praxis 45, 1–11 (2019)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

	Plazebo	GnRH-Analogen	Orale Kontrazeptiva	Diätbehandlung
Gruppengröße	110	39	38	35
Ergebnis	+/-	++	++	+

Tab. 1 | Einfluss der Ernährung auf die Lebensqualität bei Endometriose; offene, prospektiv randomisierte Studie [5], wobei die Diätbehandlung in der täglichen Gabe von Vitaminpräparaten und Ernährung durch mediterrane Küche bestand; + = Besserung der Lebensqualität im Vergleich zu Plazebo; ++ = deutliche Besserung der Lebensqualität im Vergleich zu Plazebo

Nachsorge in der gynäkologischen Praxis sinnvoll, um Rezidive frühzeitig zu erkennen und um möglichst nebenwirkungsarm und ohne erneute Operation zu behandeln.

■ Sinn und Zweck einer Endometrioseprävention

Das Ziel einer Prävention bei Endometriose besteht darin, die Häufigkeit der Erkrankung zu reduzieren, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und die Rezidivraten zu verringern, d. h. wiederholte Operationen und wiederholte mit Kosten und Nebenwirkungen verbundene Medikationen zu vermeiden. Ferner können Sterilitätsprobleme, aufwändige Fertilitätschirurgie und assistierte Reproduktionstechnologien seltener notwendig sein und schließlich könnte man das erhöhte Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, welches Endometriose-Patientinnen zweifellos haben, reduzieren.

So hat eine große Analyse von 13 Fall-Kontrollstudien aus Nordamerika, Australien und Europa, die Daten von über 23.000 Frauen analysierte, ergeben, dass eine Endometrioseerkrankung in der Anamnese, das Risiko an einem Klarzellkarzinom, an einem endometroiden Karzinom oder an einem low-grade serösen Karzinom des Ovars zu erkranken, signifikant erhöht [1]. Das heißt nicht, dass Endometriose als Präkursorerkrankung für eins dieser Karzinomtypen angesehen werden muss; vernünftigerweise gilt die Risikoerhö-

wohl nur für Läsionen, bei denen die Endometriosezellen Atypien und Dysplasien aufweisen, was die Wichtigkeit einer histologisch differenzierten Untersuchung unterstreicht [2]. Dieser Aspekt gewinnt bei der Prävention der Endometriose eine relevante Bedeutung, da wir in der Tat Möglichkeiten haben, dieses erhöhte Risiko zu reduzieren. Der bekannte protektive Effekt oraler Kontrazeptiva mit einer Risikoreduktion für Ovarialkarzinome von 50–60% bei einer Einnahmedauer von 10 Jahren und mehr gilt auch für Frauen mit Endometriose [3] und auch suffiziente Operationen sind eine wirksame Prävention. So haben Frauen mit einseitiger Ovarektomie im Vergleich zu Frauen mit alleiniger Hormontherapie der Endometriose eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich eines späteren Ovarialkarzinoms [4]. Ferner war die Risikoreduktion noch höher, wenn neben der einseitigen Ovarektomie auch alle sichtbaren Endometrioseläsionen radikal, d. h. im Gesunden, entfernt wurden.

■ Primärprävention

Es gibt keine belastbaren Daten, dass Lebensweise und Ernährung in irgendeiner Form einen Einfluss auf die Manifestation einer Endometriose haben. Allerdings gibt es eine umfangreiche Literatur über den positiven Effekt spezieller Ernährungsformen auf Menstruationsbeschwerden, die natürlich auch endometriosebedingt sein können. Grundsätzlich hat sich das Vermeiden von Präkursoren, die für den Prosta-

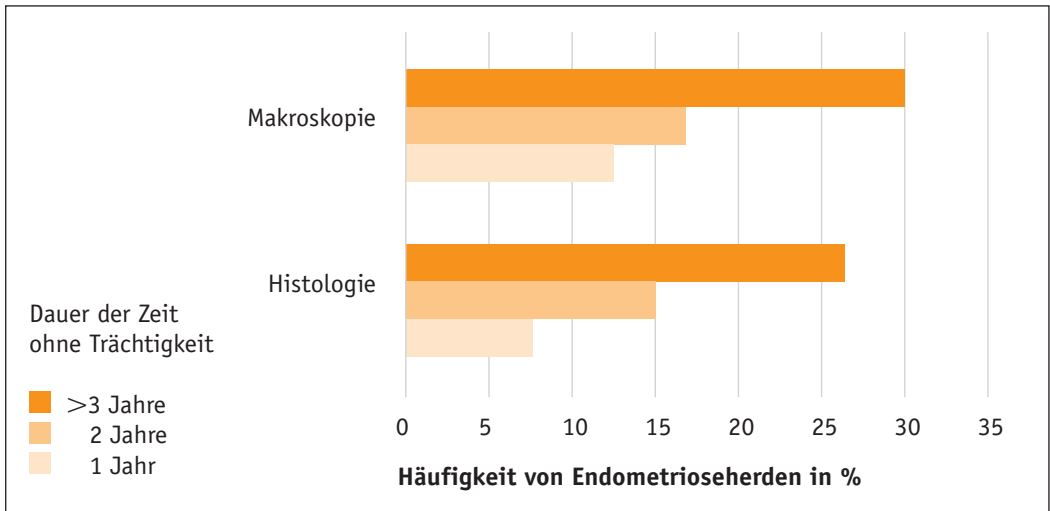


Abb. 1 | Inzidenz von Endometriose; Die Endometrioseherde wurden bei weiblichen Pavianen laparoskopisch und histologisch nachgewiesen [7].

glandinstoffwechsel essenziell sind, als positiv herausgestellt. So soll man bspw. Lebensmittel, die viel Arachidonsäure enthalten, wie Butter und Schweinefleisch aber auch Thunfisch meiden und Lebensmittel, die arachidonsäurearm bzw. arachidonsäurefrei sind, wie Gemüse, Obst, Kabeljau, Pflanzenöle usw. bevorzugen. Es gibt nur eine wissenschaftlich saubere prospektive randomisierte Studie aus Italien (► Tab. 1), die zeigt, dass die Lebensqualität bei Endometriose durch eine Ernährung, die der mediterranen Küche entspricht und vitaminreich ist, günstig beeinflusst wird [5]. Dass Ernährungsberatung und das Wissen um Möglichkeiten der Nahrungsumstellung positive Effekte auf das Schmerzerleben und die beeinträchtigte Lebensqualität haben, konnte prospektiv auch für deutsche Frauen gezeigt werden [6].

Die Menstruation, ihre Häufigkeit und ihre Intensität spielen sicherlich eine zentrale Rolle für die Entwicklung einer Endometriose auch wenn Details der Pathogenese wissenschaftlich noch kontrovers diskutiert werden. Tierexperimentelle Untersuchungen von D’Hooghe haben bei Pavianen gezeigt (► Abb. 1), dass die schwanger-

schaftsbedingte Amenorrhö endometrioseprotektiv ist [7]. Die durchschnittliche Kinderzahl hat sich in Westeuropa in den letzten 100 Jahren von ca. 10 im Jahre 1920 auf <1,5 im Jahre 2018 reduziert. Dies führt zu mehr als einer Verdopplung der Menstruationshäufigkeit im Leben einer Frau – wie aus ►Tabelle 2 eindrucksvoll hervorgeht – und damit zur Risikoerhöhung für die Entwicklung einer Endometriose.

Die moderne Medizin bietet nun die Möglichkeit, durch orale Kontrazeptiva (KOK) mittels Langzyklus oder Langzeiteinnahme (Chemoprävention) ähnliche oder sogar noch längere Amenorrhöphasen zu induzieren, wie früher durch Schwangerschaft und Stillperiode. Die Spekulation, dass Ovulationshemmer präventiv sind, wird durch folgende Argumente gestützt:

1. Sie haben einen nachgewiesenen Effekt auf vorhandene Endometriose [8]. So werden z. B. Endometriomrezidive nach operativer Exstirpation von 25% auf 8% reduziert.
2. Alles, was die Menstruationsfrequenz und die Menstruationshäufigkeit reduziert, muss protektiv sein, wenn es stimmt, dass die re-

Jahr	Erste Periode	Letzte Periode	Tod	Kinder	Stilldauer	Anzahl der Menstruationen
Um Christi Geburt	20 J.	34 J.	34 J.	5	24 Monate	10
1920	15 J.	54 J.	73 J.	10	18 Monate	196
2010	12 J.	54 J.	78 J.	2	6 Wochen	480

Tab. 2 | Reproduktionsphase und Zahl der Menstruationen im Laufe der Jahrhunderte

trograde Menstruation die Hauptursache für die Entstehung und den Fortbestand einer Endometriose ist.

3. Wenn Endometriome nicht aus Invaginationszysten entstehen, sondern aus eingebluteten Corpus-luteum-Zysten [9], ist alles, was die Bildung eines Corpus luteum, also die Ovulation verhindert, als Endometriomprävention sinnvoll.

Allerdings ist die Literatur kontrovers zur Frage, ob und inwieweit KOK das Endometriose-Risiko beeinflussen. Die Endometrioseinzidenz ist bei Ovulationshemmer-Anwenderinnen um ca. 50% vermindert [10], da während der Einnahme die Diagnoserate reduziert ist, aber nach Absetzen der Ovulationshemmer findet sich eine zunehmende Häufigkeit symptomatischer Endometriosen um bis zu 56% (Mittelwert: 1,21; 95%; Konfidenzintervall: 0,94–1,56) [11, 12]. Andere Studien zeigen, dass die Anwendung von KOK zur Kontrazeption bei Frauen mit schwerer primärer Dysmenorrhö das Risiko für eine tief infiltrierende Endometriose sogar erhöhen kann [13, 14]. Auch wenn verschiedene Leitlinien KOK als Primärmedikation bei endometriosebedingten Schmerzen empfehlen, ist deren Wirkung oft unzureichend bzw. sind sie ungeeignet zur Behandlung von Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhö oder Dyspareunie bei Endometriose, da es in der Hälfte der Fälle nur teilweise oder gar nicht zur Symptomverbesserung kommt [15–17]. Es bleibt die Frage: Sind orale Kontrazeptiva wirklich zur Prävention einer Endometriose geeignet oder nur zur Pro-

gressionsverlangsamung oder führen sie sogar zur Maskierung der Progression, indem die Symptome unterdrückt werden, die Krankheit selbst aber ungebremst fortschreitet? Der wirkliche Stellenwert der oralen Kontrazeptiva bei Endometriose bedarf also weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen [12], wobei die proliferationsfördernden Wirkungen dem Östrogenanteil zuzuschreiben sind und reine Gestagenpräparate geeigneter sein müssten, zumal diese sich in adäquater Dosierung als Therapeutikum bewährt haben [18]. Da die in den oralen Kontrazeptiva verwendeten Gestagene unterschiedliche biologische Effekte, wie z. B. eine unterschiedliche Transformationsdosis am Endometrium haben, sind sie zur Unterdrückung der Menstruation und zur Prävention der Endometriose unterschiedlich gut geeignet (►Abb. 2). Am ehesten kommen Gestagene infrage, die schon in geringer Dosis, d. h. bei geringer Belastung des Stoffwechsels sehr effektiv am Endometrium sind, wie z. B. Desogestrel, Levonorgestrel oder Dienogest (►Tab. 3), wobei Letzteres die kürzeste Eliminationszeit und damit das geringste Kumulationsrisiko hat, was bei der hier empfohlenen Langzeiteinnahme beachtet werden sollte.

■ Sekundärprävention bedeutet Früherkennung

Zwei Probleme sind bei der sekundären Prävention, also der Früherkennung einer Endometriose wichtig: Erstens ist auch heute noch eine sichere

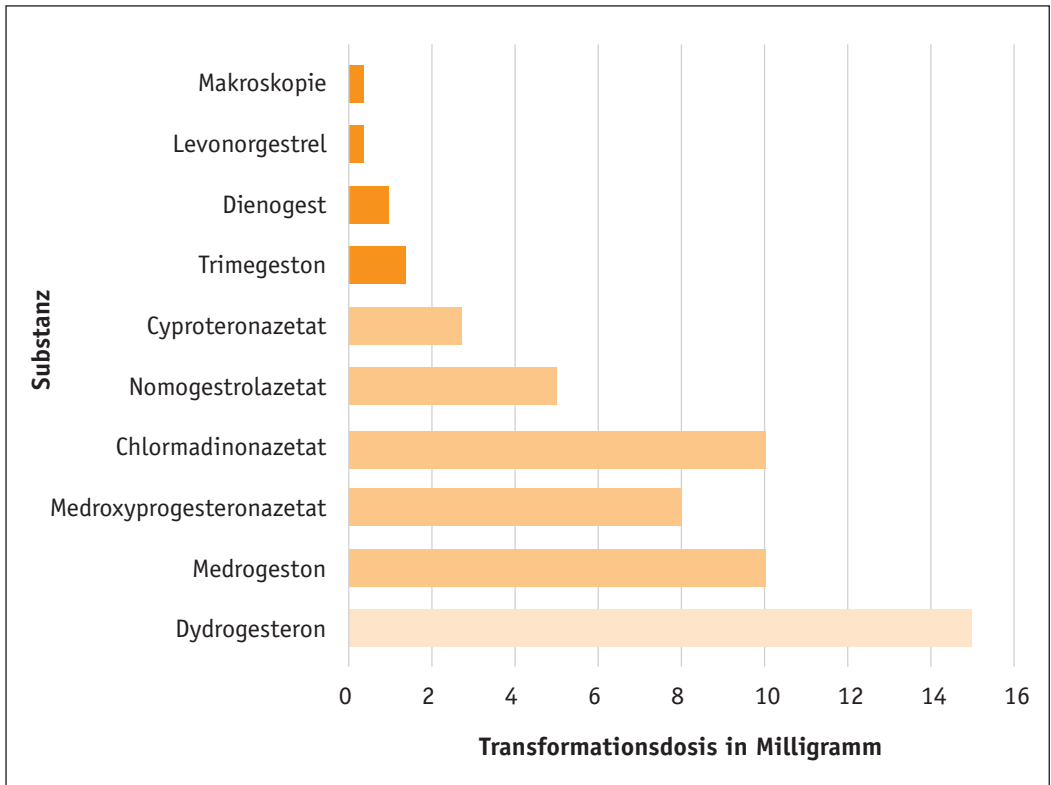


Abb. 2 | Wirksamkeit verschiedener Gestagene am Endometrium; Je niedriger die Transformationsdosis umso geeigneter ist das Gestagen zur Endometriose-Prävention, da bei gleicher Effektivität weniger Substanz verabreicht wird und der Stoffwechsel weniger belastet wird.

Endometriosediagnose nur mittels Laparoskopie und histologischer Sicherung, also invasiv, möglich und zweitens ist die endometrioseverdächtige Symptomatik so unspezifisch, dass bis zu 70% der jungen Frauen solche Symptome mehr oder weniger intensiv klagten. Da man nicht zur Verbesserung der Früherkennung 70% eines Jahrgangs laparoskopisch abklären kann, stellt sich die Frage, ob es nicht im praktischen Alltag möglich ist, ein Risikokollektiv zu erkennen, bei welchem dann die Indikation zur invasiven Diagnostik gezielter gestellt werden kann und daraufhin die Verdachtsdiagnose auch histologisch bestätigt wird.

Das praktische Vorgehen ist im Flussdiagramm in ►Abbildung 3 dargestellt. Patientinnen mit

endometrioseverdächtigen Beschwerden und normalem gynäkologischen Untersuchungs- und Sonografiebefund erhalten zunächst zyklisch ein kombiniertes orales Kontrazeptivum. Bringt dies innerhalb von 3–6 Monaten nicht den gewünschten Erfolg oder treten Nebenwirkungen wie Blutungsstörungen auf, kann ein orales Kontrazeptivum mit einem anderen Gestagen eingesetzt werden oder aber das Präparat wird zur Langzykluseinnahme verordnet. Kommt es dann zur suffizienten Besserung der Beschwerden, wird diese Medikationsart fortgesetzt. Die Patientin wird regelmäßig – halbjährlich – gynäkologisch und sonografisch kontrolliert, um – wie zuvor dargestellt – einen eventuellen asymptotischen Progress früh zu erkennen. Kommt es unter diesen symptomatischen Maßnahmen nicht zu einer

für die Patientin zufriedenstellenden Situation, sollte nach max. 1–2 Jahren dieser »KOK-Test« beendet werden und die Indikation zur diagnostisch/ggf. therapeutischen Laparoskopie gestellt werden. Bei pathologischem Untersuchungsbefund ist natürlich gleich die Indikation zur weiteren diagnostischen Abklärung gegeben und bei sehr starken Beschwerden und hohem Leidensdruck kann man, auch bei unauffälligem Befund, primär die Indikation zur Laparoskopie stellen.

Durch diesen differenzierten Einsatz der monophasischen oralen Kontrazeptiva (»KOK-Test«) werden bis zu 80 % der Patientinnen suffizient symptomatisch behandelt und beschwerdefrei sein. Bei den übrigen 20 % ist in 60–70 % der laparoskopische Befund positiv und eine Endometriose wird histologisch bestätigt. Auf diese Weise wird also sehr sinnvoll ein Risikokollektiv definiert, indem einerseits die Diagnoseverzögerung max. 2 Jahre beträgt und andererseits unnötige Laparoskopien vermieden werden.

In der Praxis wird in Deutschland oft bei entsprechenden Beschwerden so vorgegangen: symptomatische Verordnung eines oralen Kontrazeptivums, hilft dies nicht, dann weiterführende Diagnostik bis hin zur histologischen Sicherung.

Allerdings wird in vielen Fällen jahrelang mit KOKs »experimentiert« und bei 14- bis 18-jährigen Patientinnen entschließt man sich nicht oder sehr spät zur Laparoskopie. Es gibt aber gute Argumente, um auch bei Teenagern eine suffiziente Differenzialdiagnostik durchzuführen und Endometriose möglichst frühzeitig zu erkennen. Erstens haben Frauen, die unter der Pille über persistierende Unterbauchbeschwerden und persistierende Dysmenorrhö klagen in gut 2/3 der Fälle eine Endometriose [20]; zweitens haben sie ein signifikant erhöhtes Risiko, im späteren Leben – ca. 10–15 Jahre später – eine tief infiltrierende Endometriose zu entwickeln [13] und drittens haben, wie zuvor erläutert, Endometriose-Patientinnen ein bis zu 3-fach erhöhtes Risiko, an speziellen Formen eines Ovarialkarzinoms zu erkranken, wenn histologisch Dysplasien und Atypien nachweisbar waren. In dieser Situation ist wirksame Prävention möglich. Das erhöhte Risiko kann durch orale Kontrazeptiva halbiert werden [3]. Also sollte auch ein 14-jähriges Mädchen mit entsprechender Symptomatik, dem innerhalb von 2 Jahren mit differenziertem Einsatz oraler Kontrazeptiva nicht ausreichend geholfen werden kann, mit 16 Jahren zur differenzialdiagnostischen Abklärung laparoskopiert werden.

Substanz	Therapiedosis bei Endometriose (mg/Tag)
Desogestrel	0,2–0,4
Dienogest	2
Chlormadinonazetat	4–8
Dydrogesteron	20–60
Medroxyprogesteronazetat	20–100

Tab. 3 | Zur Endometriosebehandlung notwendige Gestagensdosen [19]

■ Tertiäre Prävention bedeutet Vermeidung von Rezidiven

Hier ist eine effektive Primärtherapie die wichtigste Voraussetzung für ein niedriges Rezidiv-Risiko oder ein langes rezidivfreies Intervall. Die primäre Behandlung bei fast allen Formen der Endometriose ist die chirurgische Entfernung im Gesunden [21]. Unabhängig vom Schweregrad sollten die Eingriffe heute endoskopisch durchgeführt werden und die Pathologie komplett im Gesunden entfernt werden. Dies wurde überzeugend in einer prospektiv randomisierten Untersuchung von Daraï et al. [22] dargelegt. Das gleiche Operationsteam führte die Eingriffe inkl. Rektumresektionen entweder endoskopisch oder per Laparotomie durch. Hinsichtlich zahlreicher inter- und postoperativer Parameter, die geprüft wurden sowie in der Bes-

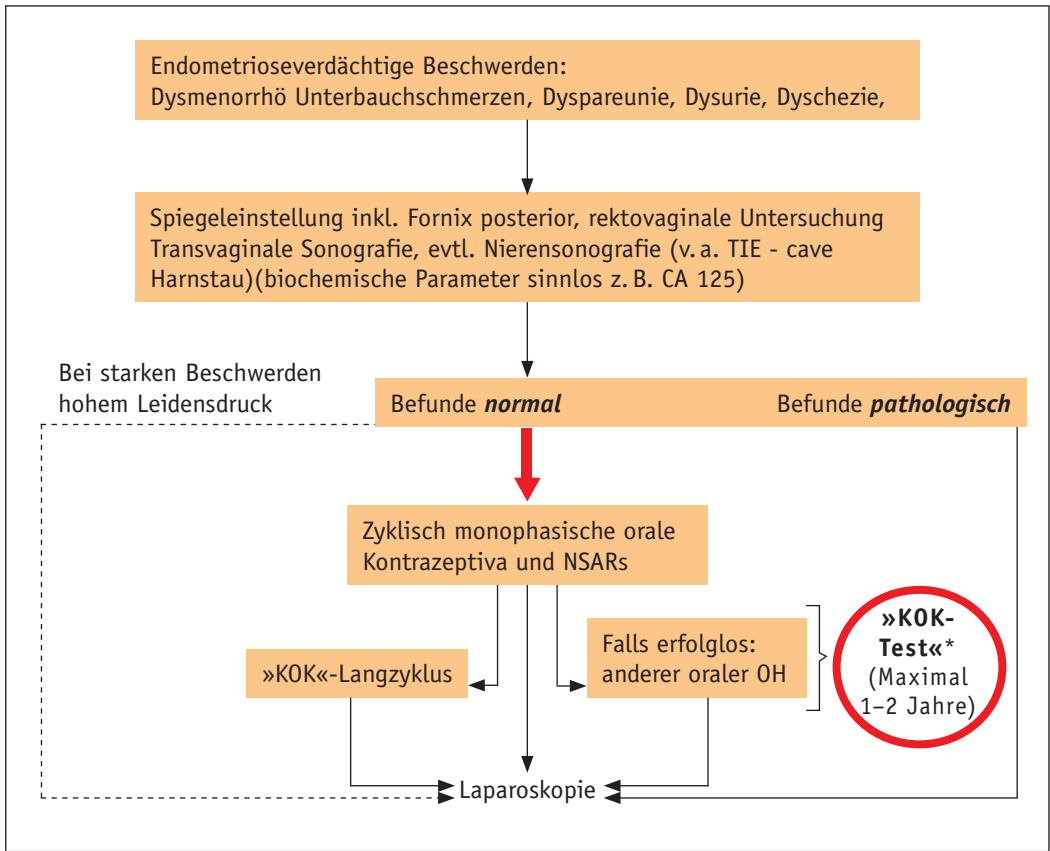


Abb. 3 | Vorgehen bei endometrioseverdächtigen Beschwerden; »KOK-Test« = probatorisch differenzierter Einsatz oraler Kontrazeptiva; dadurch wird ein Risikokollektiv selektiert, in welchem die diagnostische Laparoskopie in mehr als 2/3 der Fälle Endometriose auch histologisch nachweist.

serung der Beschwerden und der Lebensqualität gab es keine Unterschiede. Allerdings waren der Blutverlust in der Laparoskopiegruppe geringer und Schwangerschaftsraten höher, während die Rate an frühen postoperativen Komplikationen in der Laparotomiegruppe etwas häufiger war. Daraus folgerten die Autoren, dass auch in diesen fortgeschrittenen Fällen einer tief infiltrierenden Endometriose der endoskopische Weg in den Händen erfahrener Operateure zu bevorzugen ist.

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die verschiedenen Verfahren – monopola-

re oder bipolare Koagulation, Hitzeanwendung, Vaporisation oder Exzision, im Behandlungsergebnis gleichwertig sind [23], sofern die Herde komplett erfasst werden. Allerdings hat der Zykluszeitpunkt Einfluss auf die Rezidivrate: endoskopische Sanierung von Peritonealendometriose prämenstruell ergab nach zwei Jahren mit 15% doppelt so hohe Rezidivraten als wenn der Eingriff postmenstruell durchgeführt wurde. Als ursächlich werden noch nicht abgeheilte operativ erzeugte Peritonealdefekte zum Zeitpunkt der nachfolgenden Menstruation angesehen [24]. Die härtesten Daten für den therapeutischen Wert der endoskopisch operativen Sanierung bei

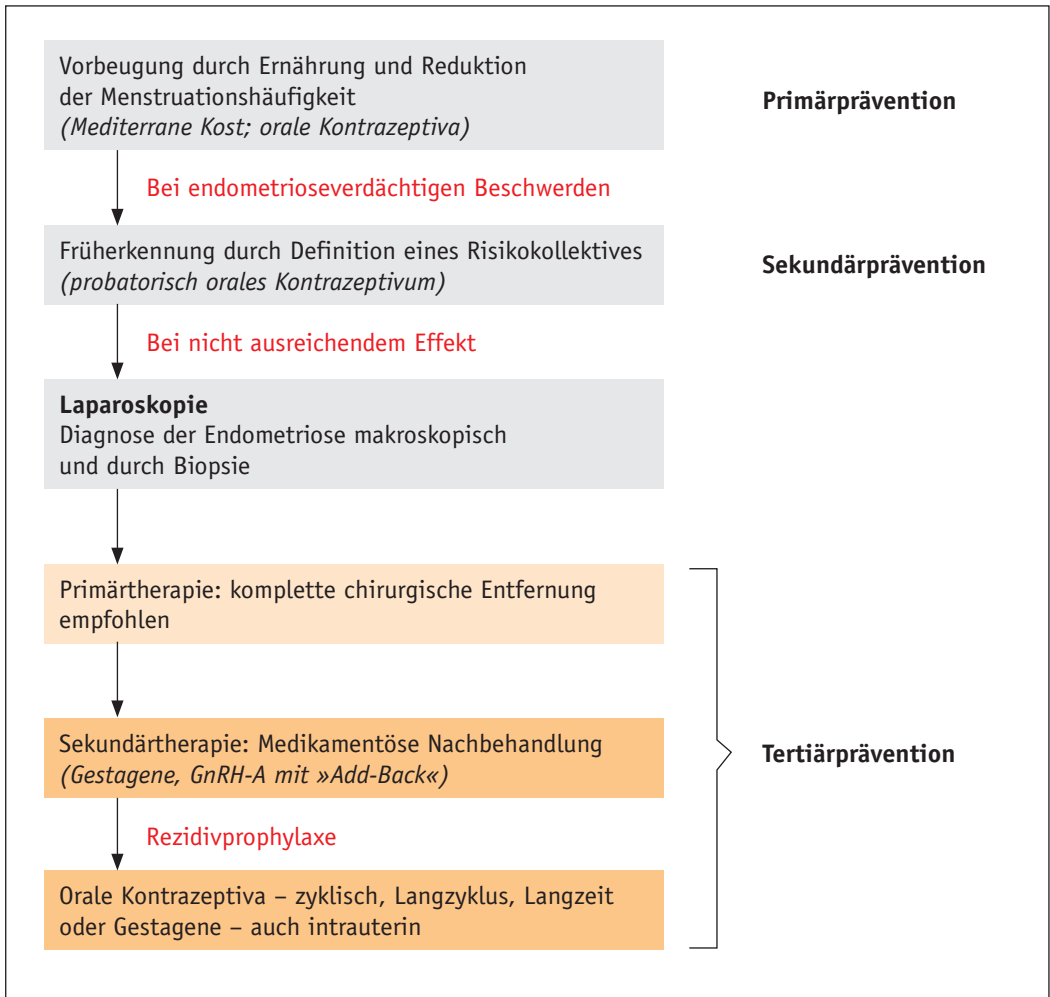


Abb. 4 | Möglichkeiten zur Vorbeugung bei Endometriose; Prävention bei Endometriose kann durch Chemoprophylaxe, Früherkennung und geeignete Primär- und Sekundärtherapie erfolgen.

Schmerzpatientinnen – auch bei geringgradiger Endometriose – liefern die Untersuchungen von Sutton et al. [25] In einer prospektiven Doppelblindstudie (Kontrollgruppe mit Scheinoperation) konnte gezeigt werden, dass nach mehr als 6 Monaten in der Therapiegruppe die Schmerzsymptome in 63% und in der Placebogruppe nur in 23% gebessert waren. Bei Kinderwunsch-Patientinnen mit Endometriose ist die Datenlage zur primär operativen Therapie nicht so eindeutig.

Es gibt nur zwei prospektiv randomisierte Studien und diese kommen zu kontroversen Ergebnissen. Nach der Multizenterstudie aus Kanada [26] verbessert die Endometrioseoperation die Schwangerschaftsraten signifikant im Vergleich zur reinen diagnostischen Laparoskopie (31% vs. 18%), was aber von einer italienischen Arbeitsgruppe [27] nicht bestätigt werden konnte (20% vs. 22%). Generell sind Untersuchungen zur Effektivität einer alleinigen operativen Therapie

schwierig, da sowohl bei Sterilitäts-Patientinnen als auch bei Schmerz-Patientinnen ein Kontrollarm mit Placebooperation ethisch umstritten ist [28].

Ein weiteres Problem ist die Qualität der Operation, welche schwer objektiv messbar ist. Es ist aber entscheidend, dass die Patientin bereits bei V.a. Endometriose zu einem Operateur geschickt wird, der in der Lage ist, die diagnostische Laparoskopie zur suffizienten therapeutischen Maßnahme zu erweitern, wenn sich der Endometrioseverdacht bestätigt. Das seit 10 Jahren in Deutschland sich verbreitende Zertifizierungsverfahren für klinische und klinisch-wissenschaftliche Endometriosezentren sichert durch externe Kontrolle, dass in solchen zertifizierten Zentren eine leitliniengerechte Therapie mit entsprechendem Qualitätsstandard durchgeführt wird [29]. Endometrioseoperationen sind technisch schwierig und komplikationsträchtig. Bei disseminiertem Peritonealbefall werden Herde übersehen – situsbedingt oder weil sie noch mikroskopisch klein sind. Die Exzision ovarieller Endometriome ist präparatorisch diffizil, das Blutungsrisiko und eine signifikante Beeinträchtigung der Ovarialfunktion sind zu berücksichtigen; die Läsion nervaler Strukturen bei der Resektion tief infiltrierender Endometriose der Sakrouterinligamente, der Parametrien und des Septum rektovaginale führt zu schwerwiegenden Funktionsbeeinträchtigungen wie Blasenentleerungsstörungen. Auch in spezialisierten Zentren werden Raten an ernststen Komplikationen von bis zu 9% berichtet [30]. Eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung muss daher präoperativ symptomorientiert und ggf. auch interdisziplinär erfolgen und in einem individualisierten Vorgehen resultieren. Neben dem technischen Können ist die Indikationsstellung bei der operativen Behandlung der Endometriose also die wesentliche Herausforderung für den behandelnden Arzt.

Da sich die Behandlungsmöglichkeiten bei Endometriose aber nicht in der Operation allein erschöpfen (► Abb. 4), sondern medikamentöse Therapieoptionen als adjuvante Maßnahme oder als symptomatische Behandlung mit in den

Behandlungsplan einbezogen werden müssen, ist es nach suffizienter Operation notwendig, eine geeignete Nachbehandlung und Nachsorge – ähnlich wie in der Onkologie – in der gynäkologischen Praxis durchzuführen. Die Ursache der Endometriose kann operativ nicht entfernt werden und Medikamente, die die Ovarialfunktion supprimieren und eine Amenorrhö induzieren, führen stadienabhängig zur Verlängerung des rezidivfreien Intervalls [31] und zur Verminderung der Rezidivraten. Das gilt sowohl für GnRH-Agonisten [32] als auch für Gestagene [33].

■ Fazit für die Praxis

Abschließend ist festzustellen, dass eine Prävention der Endometriose sehr wohl durchgeführt werden kann, obwohl eine 100%-ige Effektivität natürlich nicht erreicht wird, da das Krankheitsbild noch immer nicht vollständig verstanden wird. Eine primäre Prävention ist möglicherweise durch Lebensstiländerung und Ernährung, wahrscheinlich aber durch Chemoprävention zu erreichen. Eine sekundäre Prävention ist durch den symptomatischen Einsatz oraler Kontrazeptiva (»KOK-Test«) möglich, indem dadurch ein Risikokollektiv definiert wird und eine Früherkennung trotz der immer noch notwendigen invasiven Diagnostik ermöglicht wird. Eine tertiäre Prävention erreicht man am besten dadurch, dass durch suffiziente primäre Operation und geeignete adjuvante Maßnahmen zwar Rezidive nicht grundsätzlich zu vermeiden sind, aber das Rezidiv-Risiko reduziert und das rezidivfreie Intervall verlängert wird.

■ Zusammenfassung

Da die Endometriose eine der häufigsten gutartigen Erkrankungen der Frau in der Reproduktionsphase ist und bisher sowohl operative Maßnahmen als auch Medikamente die Erkrankung nicht sicher heilen können, sind mögliche Maßnahmen zur Prävention ein wichtiger Bestandteil des Behandlungsplans. Das Vermeiden der Erkrankung (primäre Prävention) ist insofern möglich, als das Risiko der Manifestation durch Chemoprä-

vention (kombiniertes orales Kontrazeptivum, alleiniges Gestagen-Präparat) reduziert werden kann. Früherkennung (sekundäre Prävention) ist durch pragmatisches Erkennen eines Risikokollektivs («KOK-Test») mit dann konsequenter Diagnostik in dieser Gruppe möglich. Tertiäre Prävention erfordert neben einer suffizienten Primärtherapie (Operation) adjuvante Maßnahmen, um die Rezidive gering zu halten. Neben der Prävention der Endometriose selbst reduziert dieses Vorgehen auch das erhöhte Risiko für spezielle Formen des Ovarialkarzinoms, das Endometriose-Patientinnen haben.

Schweppe K-W:

Options for the Prevention of Endometriosis – medication and surgery.

Summary: Endometriosis is one of the most frequent benign gynecological disorders during the reproductive phase. Neither surgical interventions nor medical treatment can cure the disease for sure. Prevention is therefore an important point in the management of the patients suffering from endometriosis. Primary prevention is possible in that way that avoidance of manifestation of symptoms can be achieved by combined oral contraceptives or progestogen only pills (OC). Early diagnosis (secondary prevention) requires laparoscopy and biopsy, in a defined high risk group for the disease. These are patients without symptom relief using OCs. Tertiary prevention requires a sufficient primary therapy (surgical complete excision) and adjuvant medication to reduce the recurrence rate and to improve the recurrence free interval. In addition, this kind of management reduces the increased risk for special types of ovarian carcinoma, which patients with endometriosis have to bear.

Keywords: endometriosis – prophylaxis – early diagnosis – prevention of recurrences – therapy

Literatur

1. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer. A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 385–394.
2. Wei J-J, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer. A review of clinical, pathologic and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30: 553–568.
3. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 733–740.
4. Melin A-S, Lundholm C, Malki N, Swahn M-L, Sparén P, Bergqvist A. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 546–554.
5. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Collalti M, Bollea MR, Piccione E. Dietary therapy. A new strategy for management of chronic pelvic pain. *Nutr Res Rev* 2011; 24: 31–38.
6. Kaiser B, Korell M. Ergebnisse der Ernährungsberatung bei Frauen mit Endometriose. *J Gynäkol Endokrinol* 2008; 2: 58–61.
7. D’Hooghe TM, Bamba CS, Jonge I de, Lauweryns JM, Koninckx PR. The prevalence of spontaneous endometriosis in the baboon (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) increases with the duration of captivity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 98–101.
8. Vercellini P, de Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 8–16.
9. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. ‚Blood On The Tracks‘ from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009; 116: 366–371.
10. Chapron C, Borghese B, Streuli I, de Ziegler D. Markers of adult endometriosis detectable in adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: S7–S12.
11. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Mezzanotte C, Crosignani PG; Italian Endometriosis Study Group. Oral contraceptive use and risk of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 695–699.
12. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 159–170.
13. Parazzini F, Ferraroni M, Bocciolone L, Tozzi L, Rubessa S, La Vecchia C. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994; 49: 47–55.
14. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis. The

past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26: 2028–2035.

15. Jenkins TR, Liu CY, White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 82–86.

16. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90: 1583–1588.

17. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril* 2017; 107: 533–536.

18. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis. Pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health* 2015; 7: 393–401.

19. Schweppe K-W. Different progestins in the treatment of endometriosis - are there relevant differences? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2010; 3: 473–475.

20. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain. A systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 570–582.

21. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74: 1104–1118.

22. Daraï E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis. Morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg* 2010; 251: 1018–1023.

23. Tulandi T, al-Took S. Reproductive outcome after treatment of mild endometriosis with laparoscopic excision and electrocoagulation. *Fertil Steril* 1998; 69: 229–231.

24. Schweppe K-W, Ring D. Peritoneal defects and the development of endometriosis in relation to the timing of endoscopic surgery during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2002; 78: 763–766.

25. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 696–700.

26. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S; Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217–222.

27. Parazzini F; Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild

endometriosis in infertile women. A randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332–1334.

28. Jonas WB, Crawford C, Colloca L, Kaptchuk TJ, Moseley B, Miller FG, et al. To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ Open* 2015; 5: e009655.

29. Schweppe K-W, Ebert AD, Kiesel L. Endometriosezentren und Qualitätsmanagement. *Endometriosis centres and quality management. Gynäkol* 2010; 43: 233.

30. Rimbach S, Ulrich U, Schweppe K-W. Surgical Therapy of Endometriosis. *Challenges and Controversies. Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; 73: 918–923.

31. Schindler AE, Foertig P, Kienle E, Regidor PA. Early treatment of endometriosis with GnRH-agonists. Impact on time to recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 123–125.

32. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 672–677.

33. Ota Y, Andou M, Yanai S, Nakajima S, Fukuda M, Takano M, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015; 7: 63–67.

Interessenkonflikt: Der Autor erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Prof. Dr. Dr. Karl-Werner Schweppe
Frauenklinik – Endometriosezentrum
Ammerland-Klinik
Lange Straße 38
26655 Westerstede

kwschweppe@ewetel.net