

Endometriose und Infertilität – Ätiologie, Pathomechanismen und Paradigmenwechsel in der Kinderwunschtherapie



In Kooperation mit:

BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

M. Murtinger, B. Wirleitner, A. Damko, M. Schuff, F. Kentros, J. Okhowat, D. Spitzer

Endometriose ist eine der häufigsten benignen gynäkologischen Erkrankungen und bezeichnet die Absiedelung von Endometrium-ähnlichem Epithel und Stroma außerhalb des Endo- und Myometriums [1]. Neben der Endometriose existiert das Krankheitsbild der Adenomyose, gelegentlich auch als Endometriosis interna oder Adenomyosis uteri bezeichnet. Diese ist durch das

Auftreten von endometrialen Drüsen und Stroma im Myometrium gekennzeichnet. Zwischen beiden Krankheitsbildern gibt es Gemeinsamkeiten. Da sie oft auch miteinander vergesellschaftet sind, stellt sich die Frage, ob die Adenomyose ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt. Letzteres ist zwar nicht Schwerpunkt dieses Artikels, bedeutet aber, dass man das Kapitel Endo-

metriose und Sub-/Infertilität nicht komplett abhandeln kann, ohne sich auch mit der Adenomyose auseinanderzusetzen. Auch kommt man nicht umhin sich mit der Problematik bei der Diagnosefindung, den unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen, den verschiedenen Klassifikationssystemen bei der Beurteilung des Krankheitsausmaßes sowie den Therapieformen auseinanderzusetzen.

Die Geschichte der Endometriose Forschung

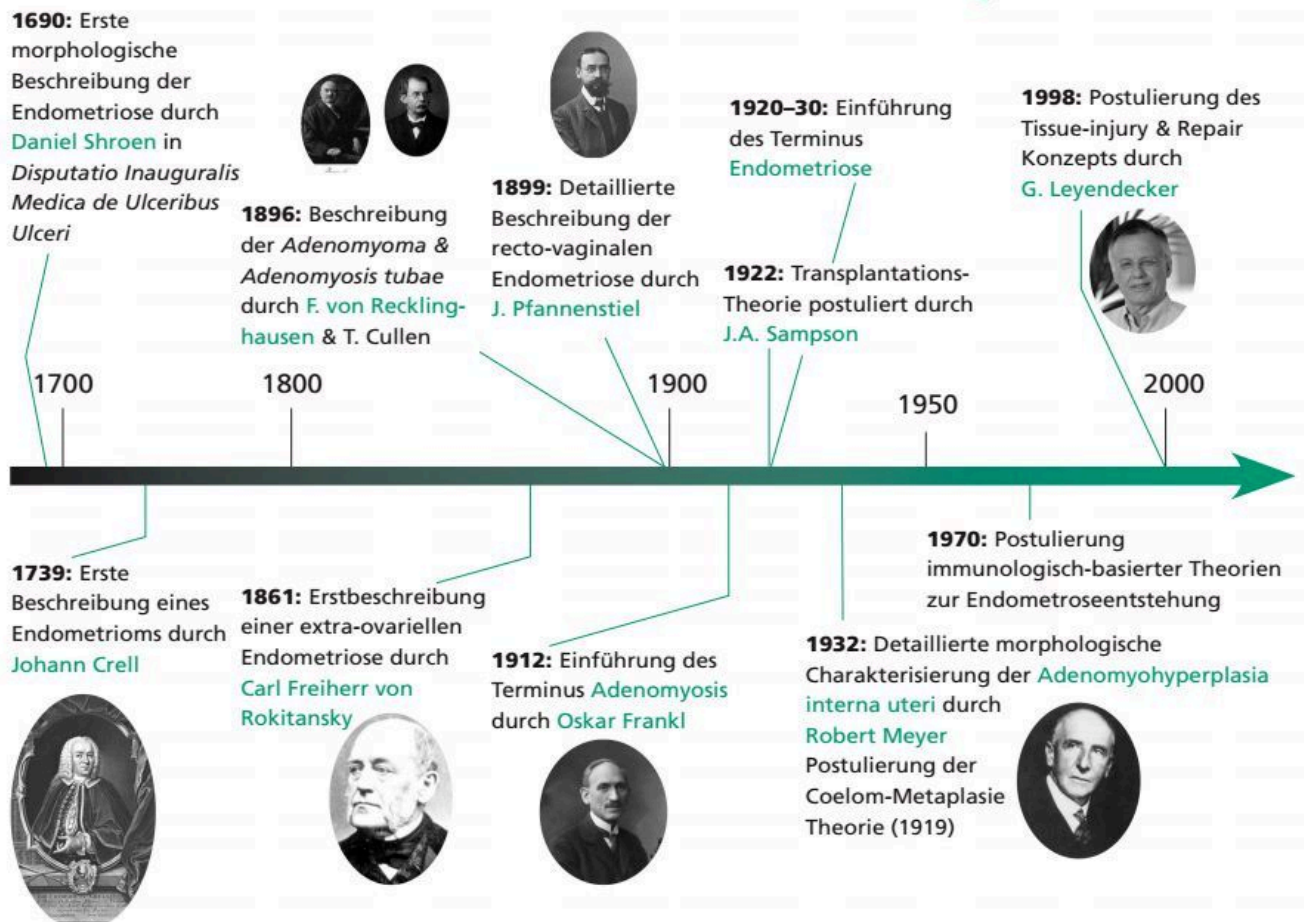


Abb. 1: Endometriose-Forschung im historischen Abriss.

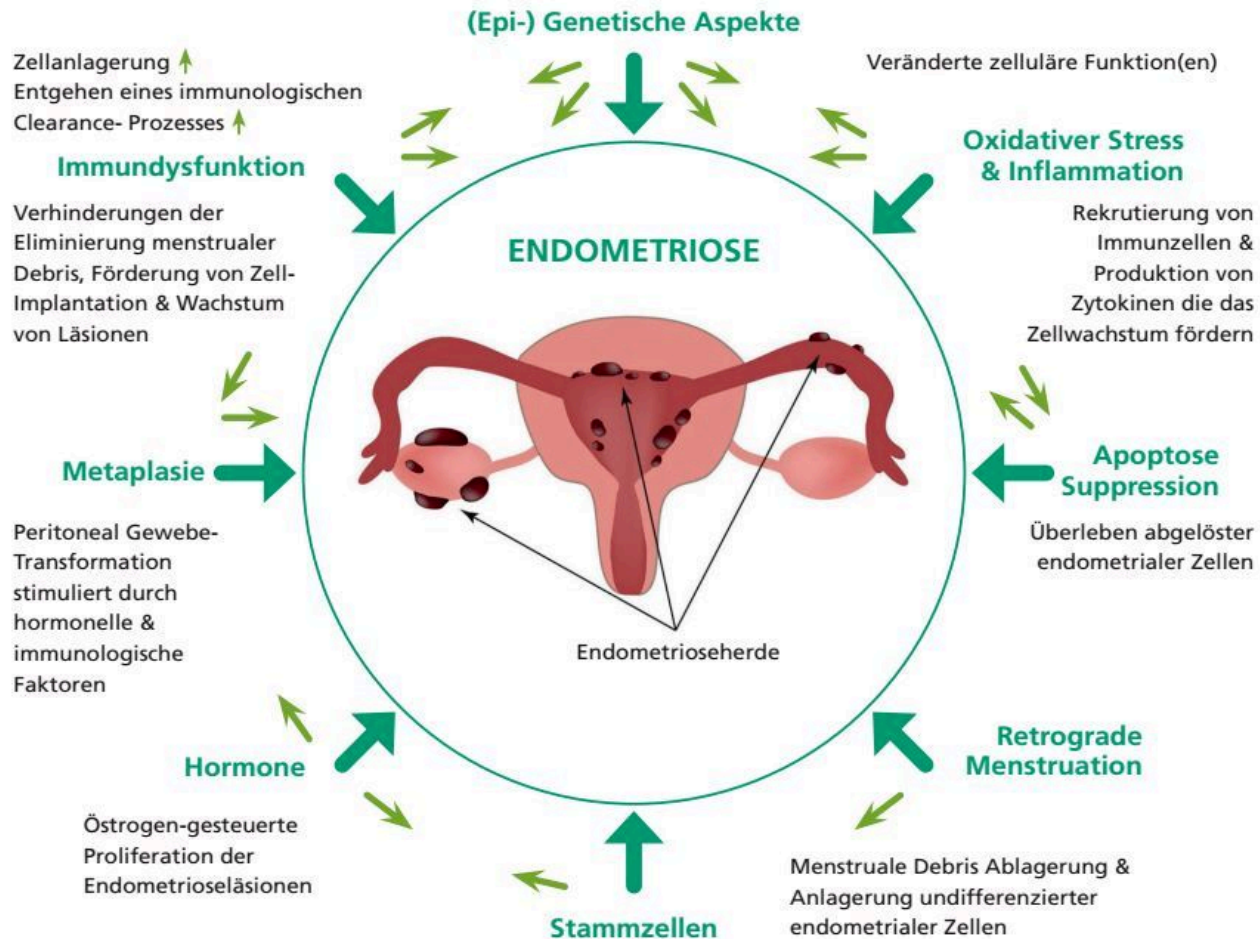


Abb. 2: Endometriose als Erkrankung mit multifaktoriellem Hintergrund.

zen, um der Komplexität des Kapitels Endometriose und Subfertilität gerecht zu werden.

Historie der Endometrioseforschung, Risikofaktoren und Theorien zur Ätiologie

Die älteste bekannte Beschreibung der Endometriose lässt sich auf das Jahr 1690 datieren, als der Jenaer Arzt Daniel Shroen in seiner Doktorarbeit Geschwüre beschrieb, die „zu erheblichen Verwachsungen im Bauchraum zwischen Blase, Darm und Ligamentum latum führen“ [2]. Der eigentliche Beginn der Endometrioseforschung erfolgte gut 200 Jahre später, durch namenhafte Gynäkologen und Pathologen wie Karl von Rokitansky, Thomas Cullen, Friedrich von Recklinghausen, Johannes Pfannenstiel, Oskar Frankl,

Robert Meyer und John A. Sampson. Auf letzteren ist auch der Begriff Endometriose zurück zu führen (► Abb. 1). Erst durch die Einführung der Laparoskopie Mitte der 1980er wurde allmählich das Ausmaß der Verbreitung bewusst, und erkannt, dass die Endometriose eine Erkrankung auch, oder gerade der jungen Frauen ist [3]. Seit den 1990er ist die Zahl der Publikationen zum Thema Endometriose massiv angestiegen. Das kann aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass trotz intensiver Basisforschung und klinischen Studien genauere Daten zur Inzidenz bzw. Prävalenz und möglichen Risikofaktoren weiter fehlen (► Tab. 1, S. 26). Endometriose wird oft auch als eine „Erkrankung ohne Lobby“ bezeichnet. In einem Artikel der Endometriosis Foundation of

America weist etwa die US-amerikanische Schriftstellerin Susan Taylor darauf hin, dass das NIH im Jahr 2018 nur 7 Mio. \$ für die Endometriose-Forschung zur Verfügung stellte, was geschätzt etwa 1 \$/pro betroffener Frau entspricht [4].

Die Ätiologie der Endometriose ist weiterhin ungeklärt. Ältere Theorien zur Entstehung der Erkrankung, wie etwa die Coelom-Metaplasie-Theorie (R. Meyer), oder die retrograde Menstruations-/Transplantationstheorie (J. A. Sampson) existieren in ihrer ursprünglichen, oder modifizierten Form gleichberechtigt neben neueren und teilweise komplexeren Erklärungsmodellen. Explizit sei hier das „Tissue and Repair“(TIAR)-Konzept von Gerhard Leyendecker erwähnt [6], das durch seine Schlüsseligkeit

Prävalenzen in verschiedenen Patientengruppen	
Population	Prävalenz (%)
Generelle Bevölkerung	2–5 %
Frauen im reproduktiven Alter	2–44 %
Infertile Frauen	20–40 %
Idiopathische Infertilität	70–80 %
Frauen mit Symptomen abdominale Schmerzen	15–71 %
Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen von Endometrioseherden	
Ligamentum sacrouterinum	60 %
Ovar	52 %
Douglas'scher Raum	28 %
Ligamentum latum	16 %
Tuben	2–8 %

Tab. 1: Prävalenz der Endometriose nach [5] sowie angenommene Häufigkeiten der verschiedenen Endometriose-Lokalisationen.

hinsichtlich gemeinsamer Ätiologie von Adenomyose und Endometriose besticht, wie auch durch seine Erklärung, warum bei Frauen trotz retrograder Menstruation nicht unbedingt eine Endometriose auftritt. Tatsächlich aber kann keines der bislang postulierten Modelle restlos alle Befunde und Formen zur Endometriose erklären (► Tab. 2). Möglicherweise bedingen sich viele der potentiellen Auslösemechanismen gegenseitig und deren Wechselspiel führt letztendlich zu den unterschiedlichen Endometriose-Phänotypen und Manifestationen (► Abb. 2, S. 25).

Zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung einer Endometriose wurden benannt. Ein Großteil davon, wie etwa BMI, Länge des Menstruationszyklus, Alter bei der Menarche, respektive bei der Menopause und bestimmte Lifestylefaktoren sind aber als recht weiche Parameter anzusehen. Einzig und allein die Tatsache, dass das Risiko für die Krankheit etwa 7–10x erhöht ist, wenn eine familiären Vorbelastung besteht (bei monozygotischen Zwillingen liegt das Risiko noch deutlich höher) und ethische

Prävalenzen deuten darauf hin, dass eine genetische Komponente bei der Endometriose-Entstehung vorhanden ist [7, 8]. Obwohl durch Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) einige potentielle Gen-Loci identifiziert wurden, konnte daraus eine direkte und monogenetische Kausalität jedoch nicht abgeleitet werden [9].

Arten und Klassifikationssysteme

Neben der Einteilung Endometriose und Adenomyose lässt sich die Endometriose prinzipiell in drei Ausprägungsarten einteilen: ovarielle Endometriome (OMA = *ovarian endometrioma*), superfizielle peritoneale (SPE) und tief infiltrierende Endometriose (DIE = *deep infiltrating endometriosis*). OMA betreffen ca. 17–44 % aller Endometriose-Patientinnen. Ein Drittel bis ein Viertel der OMA treten bilateral auf [10, 11]. Endometriome (Endometriosezysten) sind meist 3–4 cm groß mit charakteristischem Aussehen, bedingt durch bräunliche, Hämosiderin-haltige Blutabbauprodukte, weswegen sie auch als Schokoladenzysten bezeichnet werden. Die superfiziellen, peritonealen Läsionen

findet man vor allem im Becken, sie sind typischerweise 2–3 mm groß, mit hellroter bis schwarzer bzw. weißer Färbung, die wahrscheinlich unterschiedliche Stadien bzw. Aktivitätsgrade widerspiegeln. Diese können durchaus zeitgleich vorliegen. Etwa 20 % der Endometriose-Patientinnen sind von der tief infiltrierenden Form (DIE) betroffen. Diese tritt aber nur in ca. 7 % isoliert auf [12]. Kennzeichnend für die DIE ist ihre enorme Invasivität und die damit verbundenen organüberschreitenden und häufig destrukturierenden Auswirkungen.

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme zur systematischen Beurteilung der Endometriose. Zu diesen gehören das punktebasierende (und mit Abstand gebräuchlichste Beurteilungsschema) der (r = revised) American Society of Reproductive Medicine (r-ASRM), die Endoscopic Endometriosis Classification (EEC), die ENZIAN Kriterien und der Endometriosis Fertility Index (EFI) [13–16]. Jedes dieser Klassifikationssysteme berücksichtigt nur bestimmte, aber keines bildet alle Aspekte dieser Erkrankung adäquat ab. So kann mit den r-ASRM Kriterien beispielsweise keine Aussage über die retroperitoneale und tief infiltrierende Endometriose getroffen werden, und diese haben auch begrenzte Reproduzierbarkeit bei ovariellen Befall. Ein weiterer Nachteil ist die generell recht hohe Inter-Observer-Variabilität bei niedrigeren Stadien [17].

Die ENZIAN-Kriterien, die dem aus der Onkologie stammenden TNM-System entlehnt sind, tragen in erster Linie dem infiltrativen Wachstum der DIE Rechnung. Der EFI wiederum berücksichtigt bei einer laparoskopischen Evaluation der Endometrioseläsionen die anamnestic Parameter zur Abschätzung einer Fertilitätsprognose bei Kinderwunschpatientinnen. Das Fehlen eines umfassenden, idealen Klassifikationssystems, das auf einem



Theorie	Konzept	Pro	Contra
Retrograde Menstruation/ Implantationstheorie	Verschleppung von endometrialen Zellen durch retrograde Menstruation	Endometriose-ähnliche Erkrankung kann so im Primatenmodell erzeugt werden	Nicht alle Frauen mit retrograder Menstruation entwickeln eine Endometriose Erklärt nicht das Auftreten der Endometriose präpubertär
Coelom Metaplasie Theorie	Pluripotentes Zölomepithel aus der Urogenitalfalte wandelt sich unter bestimmten Bedingungen in Müller'sches Epithel um	Erklärt das Vorkommen von Endometriose in Geweben, die Müller'schen Ursprungs sind Erklärt vor allem die rektovaginale Endometriose	Zunahme müsste mit zunehmendem Alter zu beobachten sein Erklärt nicht das Vorkommen von Läsionen abseits Müller'schem Gewebes Faktisch keine Endometriose bei Männern
Stammzelltheorie	Verschleppung undifferenzierter (mesenchymaler/Stroma-) Zellen	Dickere Basalis bei Endometriose-Patientinnen mit mehr basalen Zellanteilen im menstrualen Blut	Art der Stammzellen unbekannt (endometrial, hämatopoetisch?) ebenso Art des Migrationsweges
Hormone	Östrogen-Exzess und Progesteronresistenz führt zu verstärkter Invasion, Angiogenese und Proliferation	Hinweise für veränderte Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorexpression in Endometrioseläsionen	Detaillierte Mechanismen unklar Unklar was Ursache und Wirkung ist, Vorkommen im präpubertären Mädchen wird nicht erklärt Eventuell nur ein Aspekt unter vielen
Apoptose Dysregulation	Apoptose-Dysregulation führt zum Verschleppen und Entarten von Zellen, die unter physiologischen Umständen in den programmierten Zelltod gehen würden	Endometriales Gewebe von Endometriose-Patientinnen zeigt eine verringerte Autophagie, diese spielt eine wichtige Rolle bei der Caspase-abhängigen Apoptose	Unklar was Ursache und Wirkung ist
Oxidativer Stress (OS)	Veränderung in ROS Signalwegen und damit verbundener Veränderung in Proliferation, Apoptose und Inflammation	Erhöhte Konzentration von ROS Markern in Seren, und Follikelflüssigkeit bei Endometriose	Schwierigkeit bei der Bestimmung von ROS, widersprüchliche Datenlage, unklar was Ursache und Wirkung
(Epi)genetische Faktoren	Veränderte epigenetische oder genetische Konstitution führt zum Krankheitsausbruch	Ethnische Prävalenz, Heritabilität, positive Assoziation durch GWAS	Keine Monokausalität, keine pathologische, genetisch-penetrante Genvariante bekannt
Immunologische Faktoren	Veränderte Funktion von Immunzellen liegt dem Entstehen von Endometriose zu Grunde	Inflammation korreliert mit Erkrankungsgrad Höhere Konzentrationen von IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF α	Unklar was Ursache und Wirkung, Studienlage teilweise kontrovers und inkonsistent
TIAR Theorie	Permanente Verletzungen des Archimometriums durch Peristaltik und Östrogen-getriggerte, positive Verstärkung	Verbindet Adenomyose und Endometriose in einem plausiblen gemeinsamen Entstehungsprozess	Fehlende Evidenz, dass permanente Hyperperistaltik zur Aufrechterhaltung/Verstärkung der Erkrankung führt
Endometriosis Disease Theorie	Ursprung der endometrialen Läsionen ist nicht so wichtig, ausschlaggebend sind latente oder epigenetische Veränderungen, die letztlich zum Krankheitsausbruch führen	Erklärt Variationen im Krankheitsbild	Fehlende Evidenz

Tab. 2: Theorien zur Erklärung der Krankheitsentstehung.



breiten Konsens beruht, hat natürlich auch Auswirkungen auf die Diagnosefindung und die Abschätzung des zukünftigen Fertilitätspotentials.

Diagnosefindung

Hauptsymptome der Endometriose sind (chronische) Schmerzen im Becken- und Unterbauchbereich, Dysmenorrhoe, sowie (starke) Dyspareunie. Dazu kommen noch eine Vielzahl anderer Symptome, die einzeln oder in Kombination auftreten, nicht zuletzt auch Sub- oder Infertilität. Jedoch sind all diese Symptome mehr oder minder unspezifisch. Auch kann die Erkrankung vordergründig asymptomatisch verlaufen. Zusätzlich korreliert die Ausprägung der Symptome, wie etwa die Schmerzintensität nicht unbedingt mit dem Schweregrad der Erkrankung. Nicht selten wird daher eine Fehldiagnose wie Eierstockzysten, entzündliche Erkrankungen des Beckens oder Reizdarmsyndrom gestellt.

Nicht-invasive diagnostische Techniken wie gynäkologische Untersuchung (Palpation), Ultraschall oder MRI sind zwar als *first-line*-Anwendungen sinnvoll, können aber einen Endometriosebefund nicht sicher ausschließen oder bestätigen. Gerade bei der Erfassung der DIE ist beim Ultraschall ein geschultes Expertenauge absolut obligat. Die sonographische Erfassung von superfiziellen Endometrioseherden ist aufgrund geringer Sensitivität ebenso nicht möglich. Zuverlässige diagnostische (nicht- oder minimal-invasive) Biomarker zur Endometriose existieren derzeit, trotz intensiver Forschung, nicht. Derzeit kann Endometriose zuverlässig nur invasiv mittels Laparoskopie (und histologischer Beurteilung) bestimmt werden, sofern die Endometrioseherde nicht eindeutig sichtbar sind, wie etwa bei einem vaginalen Befall [18]. Die Konsequenz daraus ist oft eine verspätete Diagnosestellung, gerade bei Teenagern (durchschnittliches Zeitintervall: 12,1

Jahre), aber selbst bei Kinderwunschpatientinnen beträgt der „diagnostische Delay“ immerhin noch 4 Jahre. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zur Diagnosefindung beträgt etwa 7 Jahre [19].

Die Folge der langen Zeitspanne bis zur Diagnosefindung kann ein Fortschreiten der Erkrankung mit negativen Auswirkungen auf die Fertilität sein, und zu invasiveren Therapieansätzen führen, die sich negativ auf das Fertilitätspotential auswirken können.

Endometriose-bedingte Infertilität – Die Komplexität der Wirkungsebenen

Es gibt kaum Zweifel, dass eine schwere Endometriose mit großen Endometriomen und ausgedehnten Adhäsionen, die Tuben und/oder Ovarien einbeziehen, in kausalem Zusammenhang zu einer Sub- oder Infertilität stehen. Ein deutlicher Hinweis ist alleine schon die erhöhte Prävalenz bei Infertilitätspatienten gegenüber der Durchschnittsbevölkerung. Schwieriger ist eine Einschätzung inwieweit die Endometriose anderweitig einen Einfluss auf die Fertilität nimmt, und auch mildere Erkrankungsformen als kausaler Faktor für eine Sub- oder Infertilität anzusehen sind.

Hier ist der Einfluss der Endometriose-assoziierten Infertilität schwer zu erfassen. Dies liegt neben dem komplexen Krankheitsbild, der Klassifikationsproblematik, den in unterschiedlichen Schweregraden manifestierten Krankheitsbild an der Vielzahl an auftretenden Komorbiditäten und Nebendiagnosen. Auch die heterogene Studienlage (unterschiedliche untersuchte Outcomeparameter wie Schwangerschafts-, Implantations-, und Geburtenraten), den vorausgegangenen Therapien (z. B. Art und Anzahl chirurgischer Eingriffe, behandelte und unbehandelte Endometriose), sowie die Problematik etwaiger unbemerk-

ter Endometrioseherde könnten hierbei zu einem enormen Studienbias führen.

Auch muss beachtet werden, dass die Endometriose sich auf vielerlei Ebenen auf die Fertilität auswirken kann. Ganz profan kann etwa die oft mit Endometriose verbundene Dyspareunie eine Ursache sein, die zur Infertilität beiträgt. Die beim Geschlechtsverkehr auftretenden Schmerzen können dazu führen, dass das betroffene Paar diesen seltener vollzieht und sich die Konzeptionschancen schon deshalb verringern. Aber auch anatomische Schädigung der Ovarien und Eierstöcke können ein Grund sein.

Endometriose-bedingte hormonelle Veränderungen, die zu einer gestörten Follikulogenese, einem Lutealphasendefekt, oder einer krankheitsbedingten Progesteronresistenz führen werden ebenso diskutiert wie immunologisch-bedingte negative Einflüsse, wie eine chronische Inflammation, die sich auf die Gameten- und Embryonenqualität und dem Transport in den Tuben auswirkt und nicht zuletzt auch auf die endometriale Rezeptivität. Auch für eine Veränderung der Uterusperistaltik (Hyper- und Dysperistaltik) in Zusammenhang mit Endometriose gibt es Hinweise [20].

Dementsprechend kann ebenso eine Vielzahl von Teilbereichen der Fertilität betroffen sein. Dies reicht von der ovariellen Reserve und der Ovulation hin zur Fertilisierung, der Embryonalentwicklung und dem Nidationsprozess.

Follikulogenese und ovarielle Reserve

Ovarielle Endometriome können eine Atrophie des umliegenden, funktionstüchtigen Ovarial-Gewebes bewirken. Zusätzlich können lokale Entzündungen die ovarielle Reserve beeinflussen. Es gibt Untersuchungen, die eine geringere Follikel-

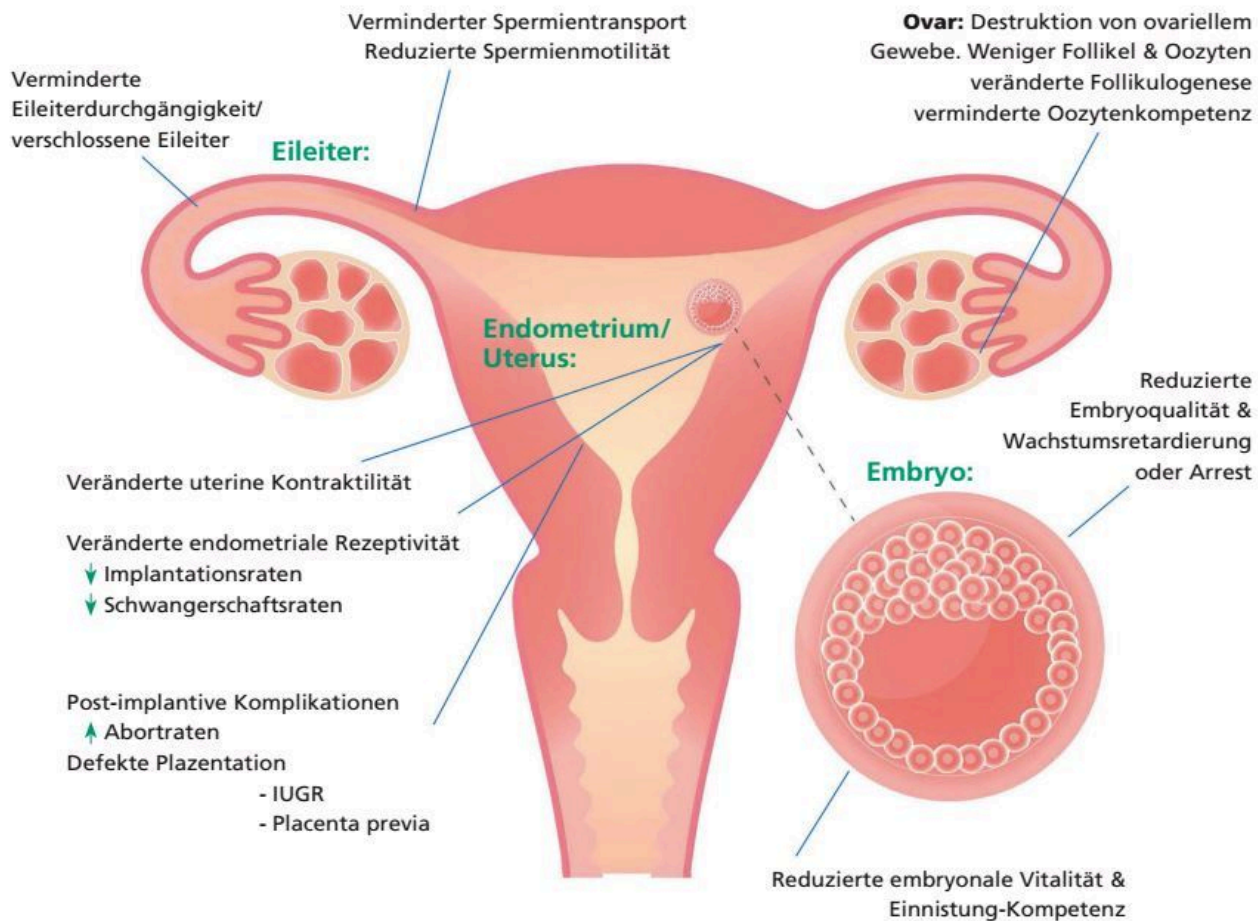


Abb. 3: Endometriose als Erkrankung mit multifaktoriellen Auswirkungen.

dichte im ovariellen Cortex bzw. vermehrt atretische Follikel in von Endometriomen betroffenen Ovarien zeigen. Die aktuelle Datenlage, ob und inwieweit sich Endometriome auf Marker der ovariellen Reserve wie z.B. auf den antralen Follikel Pool (Antral Follicle Count = AFC) oder AMH (Anti-Müller-Hormon) auswirken, ist aber immer noch widersprüchlich. Zwei Metaanalysen, die eine von 2015 (5 Studien basierend auf AFC), die andere von 2018 (17 Studien basierend auf AMH-Spiegel) kommen dabei zu gegenteiligen Schlüssen [21, 22].

Eindeutiger, aber auch nicht konfliktfrei, ist die Situation wenn Operation(en) durchgeführt werden, um Endometriome zu entfernen.

Hier kann es mitunter zu einer massiven Verminderung des Ovargewebes kommen. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass eine chirurgische Intervention die ovarielle Reserve schädigt [23] (siehe auch Endometriosemanagement und Therapie).

Eizellqualität und Eizellkompetenz

Eine reduzierte Eizellqualität bedingt durch eine Endometrioseerkrankung wird ebenfalls diskutiert. Die Theorien dahinter sind ein vermehrtes proinflammatorisches Milieu mit erhöhter Expression bestimmter Chemokine und Cytokine, Prostaglandine, und einem erhöhten ROS (*reactive oxygen species*)-Spiegel. Dies könnte zu einer beeinträchtigten Follikulogenese, einer Schädigung oder Beein-

trächtigung der Granulosa- und Thecazellen und einer veränderten Zusammensetzung der Follikelflüssigkeit führen – mit negativen Auswirkungen auf die Zellphysiologie und Organellen der Oozyte. Diese Auswirkungen könnten sich entweder im Reifegrad der Eizellen (Anzahl Metaphase II Oozyten), der Eizellmorphologie (Farbe, Granulierung, Vakuolisierung, SER Cluster, Veränderungen der Zona pellucida etc.), den Aneuploidieraten oder den Fertilitätsraten bemerkbar machen. Die Problematik bei der Beurteilung all dieser Parameter ist, dass sie auch multifaktorielle Ursachen (► Abb. 3) haben und individuell unterschiedlich sein können. Schlussendlich ist auch nicht klar, inwieweit bestimmte veränderte mor-

CME

phologische Parameter sich auch in der Eizellkompetenz widerspiegeln.

Zwei Metaanalysen sehen eine geringere Anzahl von gewonnen (reifen) Eizellen bei Patienten mit Endometriomen. Es bleibt aber unklar ob dies an der eigentlichen Follikelanzahl liegt oder an der Schwierigkeit der Follikelpunktion bei dieser Patientenklientel [21–24]. Hinsichtlich Fertilisierungspotential lässt die Metaanalyse von Harb et al. darauf schließen, dass eine höhergradige Endometriose mit schlechterem IVF-Outcome verbunden ist, während geringergradige Endometriose sich offenbar eher negativ auf die Befruchtungsraten auswirkt [25]. Angesichts der Studienheterogenität sind solche Aussagen aber nur unter Vorbehalt zu treffen.

Embryonalentwicklung

Die Embryonen-Qualität in vivo könnte, (I) durch eine bereits verminderte Eizellkompetenz, bzw. (II) durch ein für Blastozysten suboptimales uterines Milieu, bedingt sein. Zur Embryonalentwicklung bei Endometriosepatientinnen existieren nur wenige, meist kleine Studien älteren Datums. Diese beziehen sich hauptsächlich auf frühe Teilungsstadien und weniger auf Blastozysten. Während einige Studien Unterschiede in der Blastozystenentwicklung (Anzahl und/oder Qualität) sehen, z. T. auch in einer Veränderung von morphokinetischen Parametern bei der frühen Embryogenese, die auf vermehrt abnormale Zellteilungen hinweisen, konnten diese Beobachtungen wiederum in anderen Arbeiten nicht bestätigt werden. Gleiches

gilt auch für eine mögliche krankheitsbedingte Reduktion in der Eizellkompetenz [26–33].

Veränderter Gameten- und Embryonentransport

Eine utero-tubare Transportstörung des gerichteten Spermientransports bei Endometriose wird zwar aufgrund einiger Hinweise angeführt, ist aber schwer zu belegen. Gleiches gilt für den Oozyten- und Embryonentransport. Allerdings gibt es recht eindeutige Indizien für eine Korrelation zwischen Endometriose und dem Auftreten einer Eileiterschwangerschaft, was ein Hinweis auf einen Endometriose-bedingten gestörten Tubentransport sein könnte [34]. Die bei der Endometriose beobachtete Progesteronresistenz und die verminderte Expression

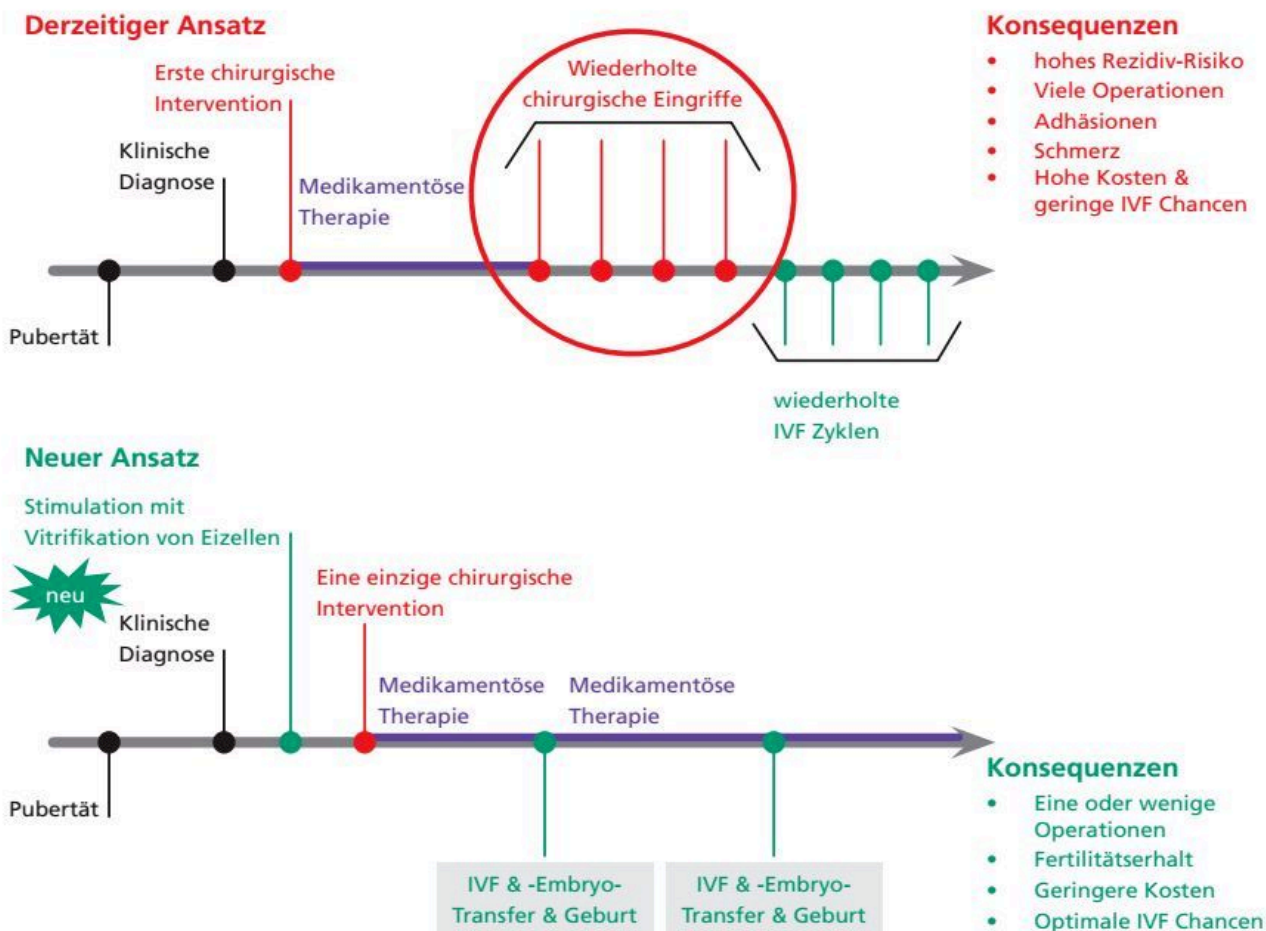


Abb. 4: Derzeitiger & möglicher adaptierter Therapieworkflow.



von 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 2 führen zu höheren Östrogen spiegeln, die zumindest in der Theorie zu einer veränderten Peristaltik des subendometrialen Myometriums führen, und damit den Transport von Spermien und Embryonen stören könnten [35].

Endometriale Rezeptivität und Implantation

Zahlreiche Diskussionen wurden darüber geführt, ob die endometriale Rezeptivität bei Endometriose-Patientinnen vermindert ist [36, 37]. Die Theorie dahinter basiert auf der Beobachtung einer vermehrten ER α Expression und zeitgleicher Progesteronresistenz. Zusätzlich zeigen einzelne Studien signifikante Unterschiede im Expressionsmuster implantationsrelevanter Gene [38, 39].

Schwangerschaftskomplikationen

Nach der derzeitigen Datenlage scheint die Endometriose keinen signifikant negativen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf zu haben. Das vermehrte Auftreten von Fehl- und Frühgeburten, Blutungen und Präeklampsie, Schwangerschaftsdiabetes und *small gestational age* (SGA) wird zwar immer wieder erwähnt, die Studienlage dazu ist aber äußerst widersprüchlich. Nur für eine leicht erhöhte Prävalenz hinsichtlich einer Placenta praevia gibt es nach der letzten Metaanalyse Hinweise [40].

Komorbidität-bedingte Infertilität

Endometriose scheint mit einer ganzen Reihe von Komorbiditäten vergesellschaftet zu sein, etwa bei autoimmunologischen Erkrankungen, die ihrerseits Auswirkungen auf die Fertilität haben können. Dazu zählt die bereits erwähnte Adenomyose. Eine aktuelle Metaanalyse, die 11 Studien und 1.535 Adenomyose-Patientinnen inkludiert, zeigt signifikant geringere IVF-Erfolgsparameter [41]. Als Einschränkung muss aber auch hier die enorme Heterogenität der inkludierten Studien, und die

damit verbundene Bias-Gefahr erwähnt werden.

Endometriose-bedingte Infertilität – Die derzeitige Datenlage

Die letzte Metaanalyse von Barbosa und Kollegen deutet darauf hin, dass Frauen mit Endometriose, die sich reproduktionsmedizinischen Maßnahmen unterziehen, keine relevant erniedrigte Chancen auf eine Schwangerschaft bzw. Lebendgeburt im Vergleich zu anderen IVF-Paaren haben. Dies gilt auch für alle Schweregrade [42]. Damit steht diese Arbeit in teilweisem Widerspruch zu der Metaanalyse von Harb et al., die niedrigere Implantations- und Schwangerschaftsraten bei hochgradiger Endometriose (Grad III/IV) postuliert, auch wenn keine signifikanten Unterschiede bei den Lebendgeburten beobachtet werden konnten [25].

Management und Therapie

Nach (histologischer) Sicherung der Diagnose kommt eine Vielzahl von Therapieoptionen in Frage. Diese reichen von medikamentösen (nicht-endokrinen und endokrinen) bis zu chirurgischen Behandlungen. Welche dabei wann zum Zuge kommen, hängt dabei nicht nur von Art der Endometriose und der Schwere des Organbefalls ab, sondern auch vom Alter der Frau, einem vorhandenen Kinderwunsch und der genauen Zielsetzung der Behandlung. Diese kann beinhalten: Eine Symptomkontrolle (Schmerzlinderung, Progressionsvermeidung) und Rezidiv-Reduktion und damit eine Verbesserung der Lebensqualität und/oder bei Kinderwunsch die Erhaltung der Fertilität und Therapie der Unfruchtbarkeit.

Entscheidend aber ist, dass bei der Behandlung immer das gesamte Krankheitsbild im Auge behalten wird und auf Grund der Komplexität der Erkrankung ein multidisziplinärer Ansatz, der mehrere Disziplinen (Gynäkologie, Reproduktionsmedizin, Chirurgie, Schmerztherapeuten und Pathologen) einschließt, erforderlich ist.

Als Grundsatz bei der Therapie sollte gelten: „Behandle den Patienten, nicht die Läsionen!“. Gerade beim chirurgischen Ansatz, kann es, wie bereits zuvor erwähnt zu einer Beeinträchtigung der ovariellen Reserve kommen. Nach den AWMF-Leitlinien sollte eine Operation nur bei Schmerzen, Organdestruktion oder Sterilität erfolgen [43]. Wie immer hängt der chirurgische Erfolg vom Geschick und der Erfahrung des Operateurs ab. Auch sollte eine mögliche OP immer gegenüber dem potentiellen Verlust der ovariellen Reserve abgewogen werden. Wiederholte chirurgische Eingriffe am Ovar sollten bei noch nicht abgeschlossenem Kinderwunsch nach Möglichkeit vermieden werden. Auch sollte eine medikamentöse Nachbehandlung postoperativ mittels Gestagene oder eine Rezidivprophylaxe mit oralen Kontrazeptiva bis zum Kinderwunsch Standard sein. Trotz operativer Sanierung, medikamentöser Unterdrückung oder der Kombination beider Therapieformen liegen die 3–5-Jahres-Rezidivraten je nach Studie und Endometriosegrad bei 20–40 %, teilweise bei bis zu 80 % [44], und sind gerade bei jungen Patientinnen sehr hoch.

Ein Paradigmenwechsel in der Endometriosebehandlung?

In den letzten Jahren wird auch immer wieder Fertilitätsprotektion genannt um dem iatrogenen und pathologisch-bedingtem Verlust der ovariellen Reserve entgegen zu wirken. Bereits 2009 wurde die erste Kasuistik einer aufgrund Endometrioseerkrankung medizinisch-indizierten Eizellvorsorge publiziert [45]. Seit dieser Zeit hat sich viel getan. Zum einen haben sich die Erfolgsraten bei der Eizellkryokonservierung durch Vitrifikation massiv verbessert. Eizellvitrifikation gehört mittlerweile zum Standardrepertoire einer etablierten IVF-Klinik. Zusätzlich erfährt die Fertilitätsprotektion in den letzten Jahren eine zunehmende Indikationserweiterung über die ma-



lignen Erkrankungen hinaus wie etwa bei Kollagenosen und Vaskulitiden, wenn eine Chemotherapie indiziert ist, aber auch beim Turner Syndrom.

Es wäre daher sicher an der Zeit, zu diskutieren ob nicht auch die Fertilitätsprotektion ein zentraler Kern der Endometriose-Therapie sein sollte und damit reproduktionsmedizinische Maßnahmen mit am Anfang und nicht am Ende einer Endometriosetherapie stehen sollten (► Abb. 4, S. 30).

Zusammenfassung

Endometriose ist eine weit verbreitete, oft spät diagnostizierte und in seiner Auswirkung oft auch unterschätzte Erkrankung. Die pathologischen Mechanismen sind noch unzureichend verstanden, trotz der Tatsache, dass die Forschung in diesem Bereich die letzten Jahre intensiviert wurde. Inwieweit sich bestimmte Endometriosemanifestationen und Stadien negativ auf die Fertilität auswirken können kann abschließend aufgrund der heterogenen Studienlage kaum mit der derzeit vorhandenen Literatur beantwortet werden. Dies ist unter anderem mit den unterschiedlichen Krankheitsformen und Auswirkungen zu erklären, die den reproduktiven Trakt auf unterschiedliche Weise beeinflussen oder schädigen können. Der deutlichste Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität zeigt die hohe Inzidenz an Endometriose bei Infertilitätspatienten. Werden reproduktionsmedizinische Techniken zur Unterstützung des Kinderwunsches angewandt, kann nach der derzeitigen Datenlage davon ausgegangen werden, dass ähnliche Erfolgsraten bei IVF-Patientinnen mit und ohne Endometriose erzielt werden.

Die mit Abstand unumstrittenste Einschränkung bei Endometriosepatientinnen hinsichtlich Fertilität ist die Reduktion der Ovarreserve durch (wiederholte) chirurgische Eingriffe

zur operativen Entfernung der Endometrioseherden. Dies legt die vorzeitige Überlegung von fertilitätsprotektiven Maßnahmen, wie die Kryokonservierung von Eizellen nahe. Mit dieser Strategie könnte man einer Schädigung der Eizellen durch das biochemische Milieu im Laufe der Jahre vermeiden, aber noch wesentlicher einer Reduktion der ovariellen Reserve nach Möglichkeit schon vor dem ersten chirurgischen Eingriff entgegenwirken. Somit können Endometriosepatientinnen ohne zeitlichen Druck den Kinderwunsch planen und die Therapien zielgerichtet zur Behandlung der Erkrankungen angewandt werden.

Literatur:

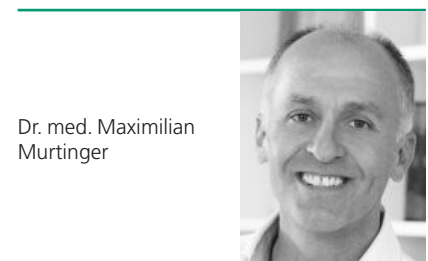
1. Zegers-Hochschild F et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod* 2017;32: 1786–1801
2. Shroen D: *Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri*. 1690
3. Dunselman GA et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–12
4. Johnston Taylor S. Underfunded, But Undeterred: Women Raise Money for Endometriosis Research. Endometriosis Foundation of America 2018. (<https://www.endofound.org/underfunded-not-undeterred-women-raise-money-for-endometriosis-research>). Zugegriffen: 15.01.2020
5. Sutton C & Jones K. Endometriosis. Cambridge University Press 2014; 1–8
6. Leyendecker G et al. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38
7. Saha R et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril* 2015; 104: 947–952
8. Bougie O et al. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019; 126: 1104–1115
9. Fung JN & Montgomery GW. Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 50: 61–71
10. Exacoustos C et al. Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 884–891
11. Vercellini P et al. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1018–21
12. Gordts S et al. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017; 108: 872–885
13. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817–21
14. Mettler L & Semm K. Three step medical and surgical treatment of endometriosis. *Ir J Med Sci* 1983; 152 Suppl 2: 26–8
15. Klugsberger B et al. Clinical Outcome after Colonic Resection in Women with Endometriosis *Biomed Res Int* 2015; 2015: 514383
16. Adamson GD & Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010; 94: 1609–15
17. Buchweitz O et al. Interobserver variability in the diagnosis of minimal and mild endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 213–217
18. Kennedy S et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–704
19. Nnoaham KE et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96: 366–373.e8.
20. Leyendecker G & Kunz A. Endometriose und Adenomyose. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 288–294
21. Hamdan M et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 809–825
22. Muzii L et al. Antimüllerian Hormone Is Reduced in the Presence of Ovarian Endometriomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertil Steril* 2018; 110: 932–940
23. Yang C et al. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 9–19
24. Yilmaz Hanege B et al. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometrioma per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn* 2019; 11: 151–157
25. Harb HM et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120: 1308–20

Vollständige Literatur unter:

<https://medizin.mgo-fachverlage.de/gyne/literatur-gyne/>

Korrespondenzadresse:

Dr. Maximilian Murtinger
NEXTCLINIC IVF Zentren Prof. Zech –
Bregenz GmbH
Römerstr. 2
6900 Bregenz
Tel.: +43 (0) 5574 44836



Dr. med. Maximilian
Murtinnger