

Eine rätselhafte Erkrankung

## Prävalenz, Diagnostik und Therapie der Endometriose

Endometriose ist eine facettenreiche Erkrankung an der weltweit ungefähr 176 Mio. Frauen leiden. Die Erkrankung definiert sich durch das Vorhandensein und Proliferieren von endometriumartigem Gewebe ausserhalb des Cavum uteri, wobei die Ätiopathogenese und Pathophysiologie bislang nicht vollständig geklärt sind (1, 2). Die durch Endometriose verursachten Kosten sind erheblich. In einer neuen Arbeit werden die direkten (Untersuchungen, Operationen Medikamente) und indirekten Ausgaben (Produktivitätsverlust am Arbeitsplatz) mit zirka 9500 Euro/Patientin/Jahr beziffert. Für die Schweiz umgerechnet bedeutet dies Gesundheitskosten von 1,3 Milliarden Euro (3). Der folgende Artikel soll einen kurzen Überblick zur Prävalenz, Diagnostik und Therapie dieser rätselhaften Erkrankung geben.

**L'endométriose est une maladie à multiples facettes dont souffrent environ 176 millions de femmes dans le monde. La maladie est définie par la présence et de la prolifération de tissu se rapportant à l'endomètre en dehors de la cavité utérine. L'étiopathogénie et la physiopathologie ne sont pas encore pleinement compris (1, 2). Les coûts causés par l'endométriose sont substantiels. Dans un travail récent, les dépenses directes (examens, opérations, médicaments) et indirectes (perte de production au lieu de travail) sont estimées à environ 9500 €/patient/année. Pour la Suisse, cela signifie des coûts de santé équivalents à 1,3 milliards d'€ (3). L'article qui suit est un bref aperçu de la prévalence, du diagnostic et du traitement de ce type de maladie énigmatique.**

Die Geschichte der Endometriose: Zwischen 1690 und 1795 wurden an mehreren europäischen Universitäten Dissertationen verfasst, welche Beschreibungen einer Krankheit, die wir heute Endometriose nennen, beinhalten. Der Erstbeschreibung wird im Allgemeinen Daniel Schrön aus Jena in seiner Dissertation „Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Uteri“ zugeschrieben. Der erste pathologische Beschrieb der Endometriose stammt 1860 von Carl Rokitzky. Die vollständige Beschreibung der Krankheit in ihrer Komplexität und Zusammenführen der zuvor entdeckten kleinen Puzzlesteinchen wird derweil Thomas Cullen und John A. Sampson zugeschrieben (4, 5).



Dr. med. Patrick Imesch  
Zürich

### Prävalenz und klinische Manifestation

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass rund 6 bis 10% der Frauen im reproduktiven Alter an Endometriose leiden. In 50 bis 60% der Fälle von chronischen Unterbauchschmerzen und in bis zu 50% der Fälle ungeklärter Sterilität steckt die Endometriose ursächlich dahinter. Chronischer Unterbauchschmerz und Dysmenorrhoe gelten als die klassischen klinischen Zeichen der Endometriose, die Spannweite an Beschwerden ist aber bedeutend grösser so z.B. Dyspareunie, Dyschezie, Völlegefühl und Nausea. Der Schmerz kann dabei intermittierend oder kontinuierlich auftreten und kann sich in seinem Charakter ändern, wobei er über die Zeit häufig stärker wird. Die durch die Endometriose verursachten Symptome können anderen Krankheitsbildern ähneln, so z.B. PID, pelvinen Adhäsionen, Ovarialzysten, Myomen, Adenomyose, Colon irritabile, interstitielle Zystitis und anderen, so dass die Diagnose häufig erschwert ist und die durchschnittliche Diagnosestellung von den ersten Beschwerden bis zur Diagnose im Schnitt 6 bis 9 Jahre dauert (1, 2). Die Endometriose wird aus diesem Grund gelegentlich auch als das Chamäleon der Gynäkologie bezeichnet.

Als Risikofaktoren werden eine frühe Menarche und eine späte Menopause angesehen. Die Erkrankung wird zudem v.a. bei Frauen in den reproduktiven Jahren gesehen, so dass Östrogen eine Rolle zu spielen scheint. Vor der Menarche und nach der Menopause ist eine aktive Endometriose selten. Die Prävalenz der Endometriose scheint bei besser situierten Frauen höher zu sein, wobei hier allerdings ein diagnostischer Bias vorliegen dürfte, indem diese Population einfacheren und häufigeren Zugang zu medizinischen Leistungen haben könnte.

Rassistische Unterschiede in der Prävalenz der Endometriose scheinen derweil nicht zu bestehen. Vermutlich besteht eine familiäre Häufung. Das Risiko bei erstgradig Verwandten, welche eine Endometriosepatientin in der Familie haben, ist 3 bis 9 fach erhöht im Vergleich zur Normalpopulation (6). Endometriosespezifische

Genmutationen wurden bisher aber nicht beschrieben. Eine kürzlich erschienene Arbeit berichtet allerdings von einem vererbaren Polymorphismus an der let-7 miRNA Bindungsstelle von KRAS, was zu abnormem endometrialem Wachstum und zur Entwicklung einer Endometriose beitragen kann. Dieser LCS5 Polymorphismus, der in einem Drittel der untersuchten Endometriosefälle nachweisbar war, würde somit der erste beschriebene genetische Marker für ein erhöhtes Endometrioserisiko darstellen und könnte womöglich auch ein potentielles Screening-Ziel bedeuten (7).

### Diagnose

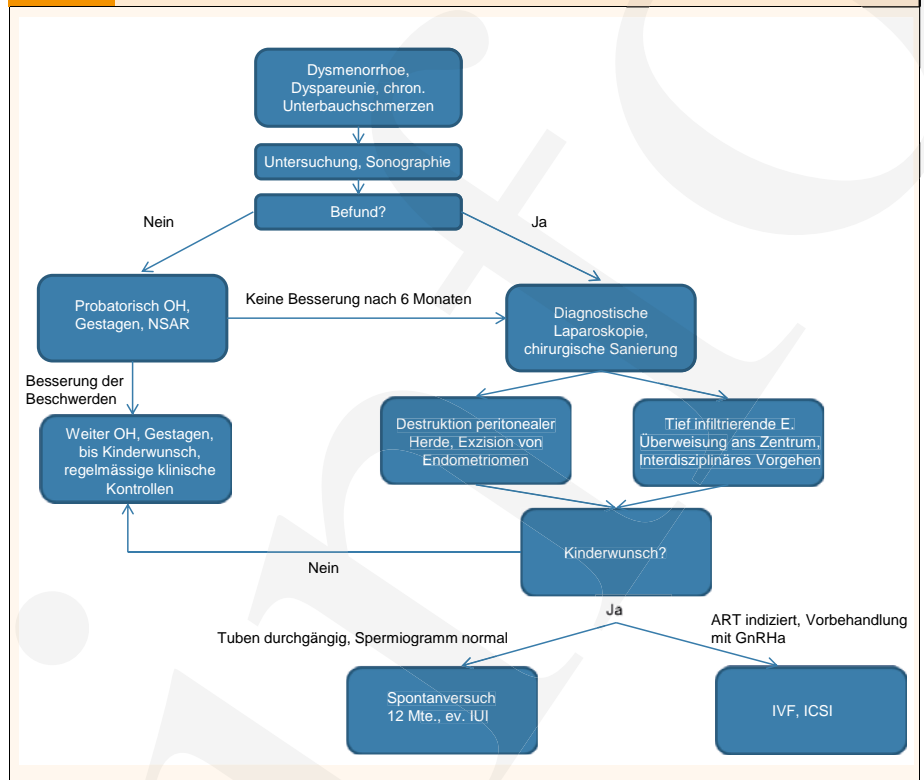
Die Diagnosestellung einer Endometriose ist häufig nicht einfach, was sich in der langen Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnosestellung widerspiegelt. Der Verdachtsmoment einer Endometriose wird durch eine komplette Anamneseerhebung gestellt und durch eine sorgfältige klinische Untersuchung bekräftigt. Die definitive Diagnosestellung muss aber durch eine Visualisierung anlässlich einer Laparoskopie und Biopsie der verdächtigen Läsionen erfolgen. Zwischen der Verdachtsdiagnose und der definitiven, histologisch bestätigten Diagnose können bildgebende Verfahren eingesetzt werden, wobei hier v.a. die Sonographie von Bedeutung ist. Endometriome und Blasenendometriose können so gut entdeckt werden, in geübten Händen ist es auch möglich tief infiltrierende, den Darm befallene Endometriose zu detektieren. Speziell in den sonographischen Fällen mit sogenannten „kissing ovaries“ ist die Wahrscheinlichkeit einer tief infiltrierenden Endometriose sehr hoch. In diesen Situationen kann eine MRI sinnvoll sein, kann diese Untersuchung doch eine gute Aussage bezüglich Befall des Rectosigmoids, der Blase oder der Ureteren machen. Wenn sich die Endometriose einzig auf das Peritoneum beschränkt ist eine Diagnose mittels bildgebenden Techniken heutzutage noch nicht möglich.

### Therapie

Bedingt durch die Tatsache, dass die genaue Pathogenese der Endometriose nicht bekannt ist, ist eine eigentliche kausale Therapie nicht möglich. Als Therapieoptionen stehen medikamentöse und chirurgische Verfahren zur Verfügung, häufig werden beide kombiniert eingesetzt. Letztendlich ist die Therapie individuell zu planen, abhängig von der Symptomatik, dem Alter der Patientin, einem allfälligen Kinderwunsch sowie Lokalisation und Schweregrad der Endometriose (siehe Algorithmus).

Patientinnen mit entsprechender Symptomatik aber ohne zwingenden Grund für eine Laparoskopie können zunächst probatorisch medikamentös behandelt werden. Hierzu stehen einerseits NSAR zur Verfügung. Diese werden zwar häufig eingesetzt, ihre Wirksamkeit ist aber nicht hinreichend wissenschaftlich bewiesen. In einer randomisiert kontrollierten Studie zeigte sich im direkten Vergleich mit Placebo keine signifikante Reduktion der endometriosebedingten Schmerzen (8).

ABB. 1 Algorithmus Diagnose und Therapie der Endometriose



Werden Ovulationshemmer eingesetzt, können diese sowohl zyklisch als auch im Langzeitzyklus verabreicht werden. Die Verabreichung im Langzeitzyklus bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe scheint durchaus sinnvoll zu sein, auch wenn der wissenschaftliche Beweis nicht abschliessend erbracht ist. Ovulationshemmer zeigen einen signifikanten Benefit in der Reduktion der Dysmenorrhoe und können die Wahrscheinlichkeit eines Endometriomrezidivs nach chirurgischer Sanierung klar reduzieren (9, 10). Eine Heilung der Endometriose ist durch die Verabreichung von Ovulationshemmern allerdings nicht möglich.

Über welchen Mechanismus die häufig eingesetzten Gestagene schlussendlich wirken, ist unklar. Die konsequente Minimierung der Blutungsstärke und Suppression der Ovulation sind aber sicherlich sinnvoll im Einsatz gegen die Endometriose. Untersuchungen zeigen zudem eine Proliferationshemmung der endometriotischen Läsionen und eine Inhibierung der Neoangiogenese nach Gabe von Gestagenen. Seit 2011 ist in der Schweiz Dienogest (Visanne) zur Behandlung der Endometriose zugelassen. Die tägliche Verabreichung von 2mg Dienogest zeigt im direkten Vergleich mit GnRH-Analoga bei gleicher Wirksamkeit eine substantiell tiefere Inzidenz an Hot flushes und eine nur minimale Beeinflussung der Knochendichte (11). Da keine signifikante glucocorticoide, mineralcorticoide und androgene Aktivität beobachtet wird und der Serumöstradiolwert nur moderat gesenkt wird, gewinnt Dienogest im direkten Vergleich mit GnRHa zunehmend an Bedeutung, insbesondere auch hinsichtlich einer geplanten Langzeitbehandlung.

GnRH-Analoga galten lange als der Goldstandard und sind in der Behandlung der endometrioseassoziierten Schmerzen effektiv. Ohne add-back-Therapie sollten GnRHa allerdings nicht länger als 6 Monate eingesetzt werden. Nebst der Schmerzreduktion haben GnRHa zusätzlich den Vorteil, dass sie als Vorbehandlung vor

geplanten reproduktionsmedizinischen Techniken (IVF, ICSI) die Schwangerschaftsraten wesentlich verbessern können.

Bei fehlendem Erfolg der medikamentösen Therapie oder darstellbaren Befunden, wie Endometriomen oder tief infiltrierender Endometriose ist die chirurgische Therapie indiziert. Ziel ist die Beseitigung aller Endometrioseläsionen, wobei dies häufig sehr anspruchsvolle Operationen bedeuten kann und allenfalls interdisziplinär mit Chirurgen und Urologen durchgeführt werden sollte. Endometriome sollten dabei nicht nur punktiert werden, sondern der Zystenbalg soll extrahiert werden. Einerseits wird dadurch die Rezidivrate signifikant gesenkt, die spontane Schwangerschaftsrate andererseits steigt nach Exzision an. Es gilt allerdings zu beachten, dass rund 15% der Ovarien nach Endometriomoperationen nicht mehr stimulierbar sind.

Da die Endometriose auch nach chirurgischer Sanierung eine hohe Rezidivrate hat, sollte man sich Gedanken zu einer Rezidivprophylaxe machen. Bei fehlendem Kinderwunsch kann diese mit Ovulationshemmern, Gestagenen oral oder als Spirale diskutiert werden. Bei Kinderwunsch ist bei nicht-obstruierten Tuben, normaler ovarieller Reserve und einem normalen Spermogramm der Versuch der Sponatnkonzeption sinnvoll. Sollte nach 12 Monaten keine Schwangerschaft eintreten ist allerdings die Überweisung an ein reproduktionsmedizinisches Zentrum sinnvoll. Im Falle von schwerer Endometriose mit Tubenverschluss ist die direkte Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum zu planen, eine Vorbehandlung mit GnRHa vor IVF oder ICSI scheint die Schwangerschaftsraten zu erhöhen.

Endometriose ist eine vielschichtige Erkrankung deren Behandlung oft multidisziplinär angegangen werden sollte. Die medikamentöse Therapie hat nebst der chirurgischen Sanierung der Endometriose eine zentrale Bedeutung, muss aber individuell mit der betroffenen Patientin besprochen werden. Abhängig von der Therapiewahl ist dabei, welche Beschwerden und Vorstellungen (Dysmenorrhoe, chronische Bauchschmerzen, Dyspareunie, Kinderwunsch) im Vordergrund stehen.

**Dr. med. Patrick Imesch, Dr. med. Eleftherios P. Samartzis, Prof. Dr. med. Daniel Fink, Zürich**

Oberarzt  
Klinik für Gynäkologie  
UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich  
patrick.imesch@usz.ch

**Literatur:**

- Giudice LC.: Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2389-98. Review.
- Giudice LC, Kao LC.: Endometriosis. Lancet. 2004 Nov 13-19;364(9447):1789-99. Review.
- The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodzsky V, Canis M, Colombo GL, Deleire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Viganò P, Wulschlegel M, D'Hooghe T. Hum Reprod. 2012 May;27(5):1292-9. Epub 2012 Mar 14
- T.S. Cullen. Adenomyoma of the uterus. W.B. Saunders, Philadelphia (1908)
- Who identified endometriosis? Benagiano G, Brosens I. Fertil Steril. 2011 Jan;95(1):13-6. Epub 2010 Aug 1
- What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. Hum Reprod. 2002 Jun;17(6):1415-23. Review
- A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. Grechukhina O, Petracco R, Popkhadze S, Massasa E, Paranjape T, Chan E, Flores I, Weidhaas JB, Taylor HS. EMBO Mol Med. 2012 Mar;4(3):206-17. doi: 10.1002/emmm.201100200. Epub 2012 Feb 3
- Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004753. Review.
- 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 Nov;90(5):1583-8. Epub 2007 Dec 27
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S.: Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2010 Jul;94(2):464-71. Epub 2009 May 13
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C.: Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010 Mar;25(3):633-41. Epub 2010 Jan 19

**Take-Home Message**

- ◆ Die Endometriose ist eine facettenreiche Erkrankung an der 6 bis 10% der Frauen im reproduktiven Alter leiden
- ◆ Die Diagnose ist häufig nicht einfach. Das Verdachtsmoment wird durch eine komplette Anamneseerhebung gestellt und durch eine sorgfältige klinische Untersuchung bekräftigt
- ◆ Die definitive Diagnosestellung muss durch Visualisierung anlässlich einer Laparoskopie und Biopsie erfolgen
- ◆ Da die Pathogenese der Endometriose nicht bekannt ist, ist eine eigentliche kausale Therapie nicht möglich.
- ◆ Therapieoptionen sind medikamentöse (Ovulationshemmer, Gestagene, GnRH-Analoga) und chirurgische Verfahren, die häufig kombiniert eingesetzt werden

**Message à retenir**

- ◆ L'endométriose est une maladie à multiples facettes qui touche entre 6 et 10% des femmes dans l'âge de procréer.
- ◆ Le diagnostic n'est souvent pas facile. Le soupçon est assuré par un historique médical complet et confirmé par un examen clinique minutieux
- ◆ Le diagnostic définitif doit être fait par la visualisation au cours d'une laparoscopie et une biopsie
- ◆ La pathogénie de l'endométriose n'étant pas connue, une thérapie de causalité réel n'est pas possible
- ◆ Les options de traitement comprennent des médicaments (contraceptifs oraux, les progestatifs et les analogues de GnRH) et les procédures chirurgicales qui sont souvent utilisés en combinaison