

# Endometriose und Fertilitätsstörungen

## Laparoskopische Therapie bei Kinderwunsch

Endometriose ist eine häufige, wahrscheinlich unterdiagnostizierte Erkrankung, an der bis zu 30% der Sterilitätspatientinnen leiden. Goldstandard zur Diagnosestellung ist die Laparoskopie, die gleichzeitig die Option zur histologischen Bestätigung und operativen Sanierung bietet. Die Therapieentscheidung sollte immer im Konsens mit dem Paar unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und vorbestehenden Faktoren der Sterilität erfolgen.

SILKE JOHANN, MARKUS EBERHARD

Dieser Artikel gibt einen Überblick über den derzeitigen operativen Standard bei Sterilitätspatientinnen mit Endometriose, geht aber nicht explizit auf die Schmerztherapie ein.

### Endometriose – die Erkrankung

Die Endometriose ist die zweithäufigste benigne Erkrankung der Frau im reproduktionsfähigen Alter. Es handelt sich um eine komplexe Erkrankung, die durch eine extrakavitäre Ausbreitung von Endometriumdrüsen und -stroma definiert wird. Betroffen sind vor allem Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Die Symptome können stark variieren: von Dysmenorrhö, chronischen abdominalen Schmerzen, über Dyspareunie bis hin zu Dyschezie und Infertilität. Die Patientinnen können aber auch vollkommen asymptomatisch sein. Eine Korrelation zwischen Symptomen und dem Schweregrad der Endometriose ist nicht möglich.

Die Inzidenz ist nicht genau bekannt, die geschätzten Werte liegen bei 4 bis 12%, wobei die Dunkelziffer hoch ist, da die Erkrankung bei vielen Frauen nicht diagnostiziert ist. Eine Häufung von bis zu 30% findet sich bei Sterilitätspatientinnen (1). In Abhängigkeit von Alter, Voroperationen, bekannter Ovarialreserve und dem Ausmass der Erkrankung wird im Konsens mit der Frau (und ggf. ihrem Partner) die Therapieentscheidung getroffen (2).

An der Ätiologie und dem Zusammenhang zwischen Symptomen, biochemischen Markern sowie den Therapieoptionen wird intensiv geforscht. Das Wachstum der Endometrioseherde wird durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen aktivierten peritonealen Makrophagen, Lymphozyten, spezifischen Zytokinen und Wachstumshormonen in der peritonealen Flüssigkeit bestimmt. Postuliert wird eine Dysregulation, insbesondere der Angiogenese, zwischen retrograd ins Abdomen gelangtem Menstruationsblut und Peritonealflüssigkeit.

### Entitäten, Stadieneinteilung, Klinik

Die Endometrioseherde können sich in den verschiedensten Lokalisationen befinden und dementsprechend Symptome auslösen. Man unterscheidet drei wahrscheinlich unterschiedliche Entitäten der Endometriose:

- die *ovarielle Endometriose* mit Bildung von Endometriomen
- die *peritoneale Form* mit oberflächlich peritoneal gelegenen Herden und
- die *tief infiltrierende Endometriose* mit häufiger Knotenbildung im Septum rectovaginale.
- Eine Sonderform stellt die *Adenomyose* (intramurale uterine Endometrioseherde) dar.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Richtlinien der ASRM (American Society for Reproductive Medicine) entsprechend der «revised classification of endometriosis» (Revised American Fertility Society Classification, Fertil Steril 1985). Diese verteilt je nach Ausbreitung, Douglas-Verschluss und Tiefeninfiltration Punkte, deren Summe dann das Stadium ergibt. Diese Klassifikation wird häufig kritisiert, da keine Aussage über die Prognose oder das Schmerzempfinden der Patientin abgeleitet werden kann.

Neben der klinischen Einteilung wird funktionell zwischen einer aktiven oder inaktiven Endometriose unterschieden. Die Endometrioseherde können als erhabene kleine Zysten oder Knoten imponieren, aber auch als fibrotische Veränderungen. Die Farbnuancen reichen dabei von tiefschwarz über braun bis blau, klar, weiss und rötlich. Folgeerscheinungen wie Adhäsionen, Vernarbungen und Ureterstenosen sind im Rahmen der fibrotischen Veränderungen nach Ausbrennen der Herde häufig.

### Therapieoptionen

Eine kausale Therapie ist bis anhin nicht bekannt. Von den verschiedenen aktuellen medikamentösen The-

rapieansätzen (ovarielle Downregulation, Antagonisierung der Östrogeneffekte am Endometrioseherd) kann keiner – allein eingesetzt – die dauerhafte Heilung der Krankheit ermöglichen oder die Infertilität vorteilhaft beeinflussen.

Die Reduktion der Schmerzsymptomatik durch chirurgische Resektion der Herde ist äquieffektiv wie eine medikamentöse Therapie (60 bis 80% Schmerzreduktion). Der Vorteil wird deutlicher, je fortgeschrittener das Stadium der Endometriose ist (3).

Bei Kinderwunsch ist in den meisten ausgedehnten Fällen, auch nach operativer Sanierung, eine assistierte Reproduktion erforderlich.

### Stadienadaptiertes laparoskopisches Vorgehen

Die kontroverse Diskussion um den Benefit einer operativen Intervention bei leichter oder milder Endometriose (rAFS Stadien I und II) wurde bereits Mitte der Neunzigerjahre lanciert.

In den frühen Stadien, in denen die Morphologie von Tuben und Ovarien uneinträchtigt ist, ist der Nachweis des direkten Zusammenhangs der Erkrankung mit einer Fertilitätsstörung schwierig. Endokrine Störungen wie Follikelreifungsstörungen und Lutealphasedefekte werden diskutiert. Störungen des folliculären Milieus als Ursache einer verschlechterten Embryonenentwicklung sowie inflammatorische und immunologische Prozesse, die durch die erhöhte lokale Konzentration von Zytokinen belegt werden können, scheinen ebenfalls wesentliche Faktoren darzustellen.

Finden sich dagegen ausgedehnte Befunde mit Beeinträchtigung der tuboovariellen Funktionseinheit, so ist von der Endometriose als relevantem Faktor der Sterilität auszugehen. Bei ausgeprägten Stadien ist die operative Therapie essenziell.

### Leichte und milde Stadien

Die Diskussion um die Therapie der milden Formen wurde durch zwei Studien aufgelöst: Eine prospektive, randomisierte, kanadische Studie zeigte, dass die Entfernung auch nur kleiner Endometrioseherde eine signifikant verbesserte Fertilitätsrate erbrachte (4,7/100 Monate in der Interventionsgruppe vs. 2,4/100 Mo-

nate in der Beobachtungsgruppe). Daraus ergab sich eine Number Needed to Treat (NNT) von 9 Frauen mit Endometriose, um eine Schwangerschaft zu erreichen (4). Parallel untersuchte eine italienische Gruppe, ebenfalls randomisiert, die gleiche Fragestellung, fand aber keine signifikante Differenz zwischen Interventions- und Beobachtungsgruppe. Die Fallzahl war allerdings gering und die Sterilitätsanamnese deutlich länger (im Mittel bis 3,9 Jahre) im Vergleich zur kanadischen Gruppe (5). Die Schwangerschaftsraten lagen bei 20 versus 22%.

Würde man die Patientinnenzahlen aus beiden gleichartig strukturierten Studien kombinieren können, würde man immerhin noch eine NNT von 12 erreichen, um eine zusätzliche Schwangerschaft zu erzielen. Diese NNT ist relevant: Berücksichtigt man nun noch, dass zirka 25% der infertilen Frauen an bisher nicht diagnostizierter Endometriose leiden, müsste man 48 Frauen laparoskopieren, um eine zusätzliche Schwangerschaft zu ermöglichen. Eine aktuelle Studie aus Belgien konnte sogar zeigen, dass in einem infertilen Studienkollektiv mit normaler Ovulation und normalem Spermogramm des Partners die Inzidenz der Endometriose bei 47% lag (Stadium I: 39%, II: 24%, III: 14%, IV: 23%) (1). Diese Prävalenz war unabhängig von präoperativ angegebenen Schmerzsymptomen (54% der Patientinnen mit Endometriose gaben Schmerzen an, 45% keine Schmerzen). Im Rahmen der Abklärungen des Tubenfaktors unterzieht sich eine hohe Anzahl dieser Frauen sowieso einer diagnostischen Laparoskopie. Hieraus ergibt sich also klar die Indikation, Endometrioseherde intraoperativ zu therapieren (6, 7). Bekannt ist nämlich, dass die hormonelle Suppressionstherapie in diesen Stadien die Schwangerschaftsraten nicht verbessern kann.

Die Herde können gut mittels einer diagnostischen Laparoskopie diagnostiziert werden. Hierbei sollten vor allem die Prädisloktionsstellen der Endometriose (Fossa ovarica, Ovarrückseite, Ligg. sacrouterinae, Douglas-Raum, Blasenperitoneum) sorgfältig inspiziert werden. Stellen sich frische Herde oder aber auch alte, ausgebrannte Herde mit Verwachsungen dar, so ist die Entfernung dieser Herde aus unserer Sicht unbedingt not-

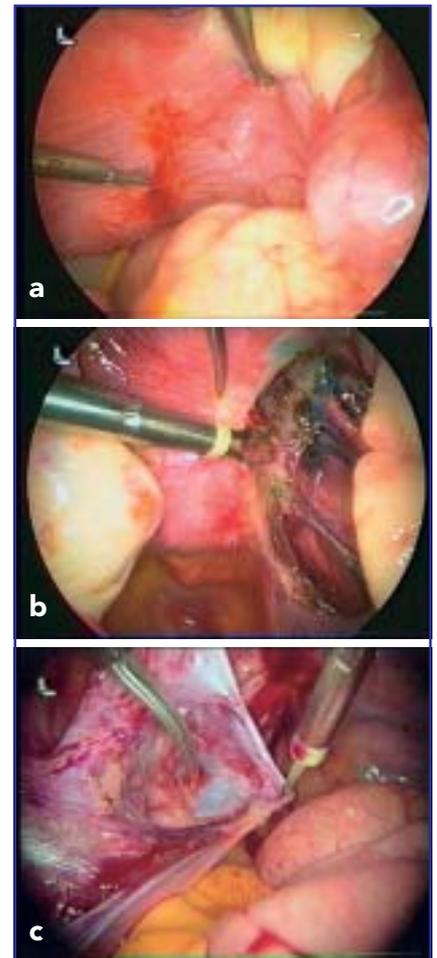


Abbildung 1:

- a Peritoneale Endometriose vor Exzision im Bereich des Lig. sacrouterinum rechts  
 b Selber Situs: nach Exzision  
 c Ureternahe Präparation zur Exzision einer tief infiltrierenden Endometriose

wendig. Bis anhin galt in der Schweiz die Exzision als unumstritten, da so die Endometriose in toto entfernt werden konnte, dies auch bei grossflächiger Ausbreitung (Abbildungen 1a bis c). Aktuelle Studien (8, 9) konnten zeigen, dass Exzision und Ablation in Bezug auf das Outcome bezüglich Fertilität wahrscheinlich gleichwertig sind. So bleibt es in der Hand des Operators, welche Technik er favorisiert. Wichtig erscheint aber, dass mit dieser Technik die Endometriose möglichst in toto entfernt wird, da ansonsten das Rezidivrisiko sehr hoch ist. Die chirurgische Exzision sichert die vollständige Entfernung auch tiefer infiltrierender Herde. Bei Koagulation und Ablation ist die vollkommene Destruktion schwerer zu kontrollieren.

### Schwere Stadien

Hinweiszeichen auf eine schwere Endometriose ist der Nachweis von «kissing ovaries» im Ultraschall. Dies beschreibt die hinter dem Uterus liegenden, durch Endometriome vergrösserten und fixier-

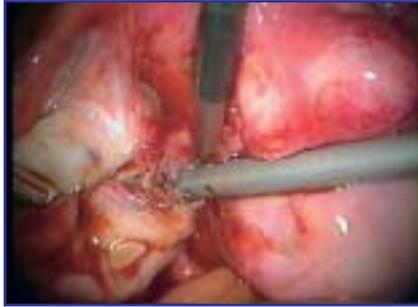


Abbildung 2: Ovarielle Endometriome, «kissing ovaries», als Zeichen einer schweren Endometriose



Abbildung 3:  
Sanierung einer tief infiltrierenden Endometriose mit Darstellung des Knotens im Septum rectovaginale  
a Knoten im Septum rectovaginale  
b Entfernung des Knotens (Endometriose in linker Fasszange)

ten Ovarien (Abbildung 2). Die zu erwartende Operationszeit steigt mit dem Vorhandensein von «kissing ovaries» signifikant, da erst die intraoperative Eröffnung des retroperitonealen Raums das Ausmass der Endometriose in diesen Fällen erkennen lässt. Diese Patientinnen sollten an ein Zentrum mit Erfahrung in der operativen Sanierung der schweren Endometriose verwiesen werden, um ihnen unnötige mehrfache Operationen und/oder langwierige Verzögerungen ihrer Kinderwunschtherapie möglichst zu ersparen.

Die Vorbehandlung mit GnRH-Analoga bei schwerer Endometriose kann das Ausmass der chirurgischen Intervention und das Risiko der Verletzung pelviner

Nachbarorgane günstig beeinflussen. Auf die Rezidivrate und insbesondere die postoperative Schwangerschaftsrate hat diese Hormonbehandlung keinen Einfluss (10).

Da die Endometriose der schweren Grade (tief infiltrierende Endometriose, rektovaginale Endometriose, ausge dehnte Adhäsionen, Abbildungen 3a und b) nicht nur zu einer biochemischen, sondern vor allem auch zu einer mechanischen Behinderung der Konzeption führen kann, ist die operative Sanierung durch ein erfahrenes Operationsteam (ggf. ergänzt um einen Viszeralchirurgen, der notwendige Darmteilresektionen durchführen kann) unabdingbar. Von der einfachen Lösung von Adhäsionen bis hin zum kompletten Douglas-Verschluss mit Darmbeteiligung (Infiltration ins Sigma) sowie vaginalen Knoten, welche komplett reseziert werden müssen, kann die Sanierung sehr anspruchsvoll werden. Eingriffe dieser Art sollten dennoch ebenfalls laparoskopisch durchgeführt werden.

Eine Studie aus Italien konnte zeigen, dass Frauen, die sich einer Darmteilresektion mit laparoskopischem Zugangsweg unterzogen, eine höhere Schwangerschaftsrate aufwiesen (57 vs. 24%). Vermutlich steht dies im Zusammenhang mit häufigeren postoperativen Adhäsionen und Komplikationen nach Laparotomien (11). Die Eingriffsdauer kann sich je nach Ausmass der Endometriose über mehrere Stunden hinziehen. Dies erfordert eine optimale Planung für die Patientin und das Operationsteam. Häufig finden sich gerade tief infiltrierende Herde im Bereich des distalen Ureters, der befreit werden muss (ggf. unter Schienung). Bei grösseren Knoten (> 3 cm) ist die Wahrscheinlichkeit für eine intrinsische Ureterinfiltration signifikant erhöht (12). Die Patientin sollte über diese Massnahmen im Voraus ausführlich aufgeklärt werden, ebenso über die eventuelle Notwendigkeit der passageren Anlage eines Darmstomas zur Protektion von Anastomosen nach Darmteilresektionen (je nach Lokalisation Transversostoma, Sigmoidostoma oder Ileostoma).

### Ovarielle Endometriome

Zur Entfernung der ovariellen Endometriome gibt es zwei verschiedene An-

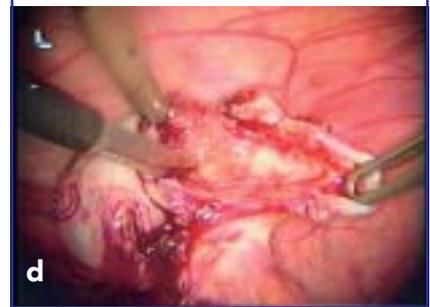
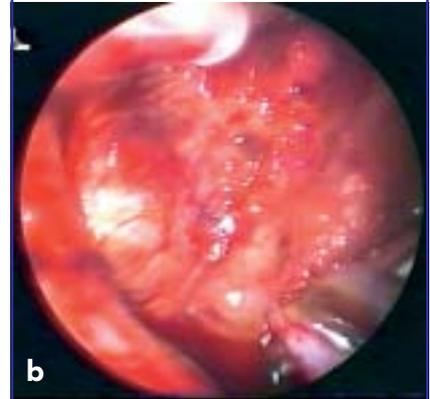
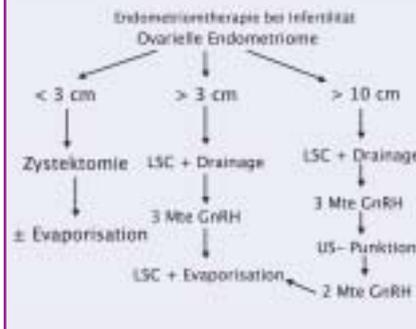


Abbildung 4:  
a Ovariell-Endometriom vor Exzision, Nabel gut zentral erkennbar, im Befund mit Austritt von Endometrioseflüssigkeit  
b Eröffnetes Endometriom vor Laserung des Zystenbalgs, Stripping nicht möglich  
c Laserevaporisation des Zystenbalgs  
d Stripping des Pseudozystenbalgs eines ovariellen Endometrioms

sätze: einerseits das Strippen respektive Exzidieren der Endometriosezysten, welche teilweise fast das gesamte Ovar einnehmen können und andererseits die Drainage des Zysteninhalts («Fensterung») und anschliessende Elektro- oder Laserkoagulation des Zystenbalgs. Hierbei gilt es vor allem zu unterscheiden, welchen Endpunkt man erreichen möchte. Die Rezidivfreiheit lässt sich am besten mit der Endometriomexzision erreichen. Das Risiko hierbei ist aber eine

Abbildung 5:

**Algorithmus zum Vorgehen bei grossen und bilateralen ovariellen Endometriomen**



deutliche Reduktion der ovariellen Reserve (bis zu 54% histologischer Nachweis von ovariellen Gewebe an der Pseudokapsel [13]). Auffallend ist allerdings, dass sich in diesem ovariellen Gewebe kaum normale Follikel befinden. Solche sind meist nur noch im Hilusbereich vorhanden. Dennoch sollte das Risiko einer Verminderung der ovariellen Reserve in die präoperative Planung mit einbezogen werden, insbesondere, wenn es sich um bilaterale grosse Endometriome handelt (> 4 cm). Beschrieben sind bis zu 2,4% Ovarialversagen nach bilateraler Endometriomexzision (14). Nach einer japanischen Studie scheint der Verlust an funktionellem Ovarialgewebe höher bei leicht zu entfernenden Endometriomen als bei solchen, die sich nur mühsam ausschälen lassen (15). Eine alleinige Fenestrierung hingegen geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher, sodass von dieser alleinigen Technik abgesehen werden sollte (16).

In der Schweiz hat sich – allerdings ohne klare Evidenz durch den Nachweis in Studien – das folgende Vorgehen etabliert:

■ **Endometriome unter 3 cm** sollten komplett durch Exzision respektive Stripping entfernt werden (ggfs. mit einer Laserevaporisation des Zysten grounds) (Abbildungen 4a bis d). Beim Stripping wird das Endometriom eröffnet und die Pseudokapsel sowie das Ovarialgewebe stumpf durch Zug und Gegenzug voneinander getrennt. Kleinere Blutungen können gut durch Koagulation gestillt werden. Bei der Exzision wird das Endometriom als

Ganzes intakt aus dem Ovarialgewebe herausgelöst (z.B. mit Aquadissektion von Pseudokapsel und Ovar).

■ Bei **Endometriomen > 3 cm** und **Kinderwunsch** kann nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft endoskopische Gynäkologie (AGE) eine laparoskopische Eröffnung und Drainage des Endometrioms erfolgen, danach wird die Downregulation mit GnRH-Analoga über drei Monate und anschliessend die Relaparoskopie mit Evaporisation des Zystengrunds vorgenommen. Ziel hierbei ist, möglichst viel funktionierendes Ovarialgewebe zu erhalten. Auch die oben zitierte japanische Arbeit stützt dieses Vorgehen indirekt.

Für die seltenen Fälle von **Endometriomen > 10 cm** Durchmesser wird das genannte Prozedere noch um einen weiteren Schritt erweitert. Da solche Endometriosezysten sich nach einer Entlastung und Drainage auch unter Downregulation häufig wieder verschliessen und neu auffüllen, ist nach Ende der hormonellen Suppression eine ultraschallgesteuerte Punktion sinnvoll, die um eine laparoskopische Evaporisation nach weiteren zwei Monaten GnRH-Analogagabe ergänzt wird.

Dieser Algorithmus (Abbildung 5) wird in den meisten Schweizer Kliniken, die intensive Endometriose Therapien durchführen, umgesetzt. Auch wenn prospektive Daten hierzu fehlen, scheinen die klinischen Erfahrungen dem Ablauf in Bezug auf die Fertilität der Patientinnen Recht zu geben. ■



**Dr. med. Silke Johann**  
Oberärztin Frauenklinik  
Kantonsspital Schaffhausen  
8208 Schaffhausen  
E-Mail:  
silke.johann@spitaeler-sh.ch



**Dr. med. Markus Eberhard**  
Chefarzt Frauenklinik  
Kantonsspital Schaffhausen  
8208 Schaffhausen  
E-Mail:  
markus.eberhard@spitaeler-sh.ch

Quellen:

1. Meuleman C, Vandenabeele B, et al.: High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009; 92: 68-74.
2. De Abreu LG, Ramalho de Carvalho B, et al.: Laparoscopic treatment of endometriosis, focusing on fertility outcomes. *Expert Rev of Obstet Gynecol* 2008; 3(2): 203-209.
3. Sutton CJ, Ewen SP, et al.: 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; 64: 696-700.
4. Marcoux S, Maheux R et al.: Can Collaborative Group on Endometriosis: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *NEJM* 1997; 337: 217-222.
5. Parazzini F: Ablation of lesions or no treatment in minimal, mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Gruppo italiano per lo Studio dell'Endometriosia. Hum Reprod* 1999 (14): 1332-1334.
6. Jacobson TZ, Duffy JMN, et al.: Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD001398. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.pub2.
7. Schweppe KW: Differentialdiagnose und Behandlungsstrategien bei Endometriose: Was tun – wann? *J Fertilit Reprod* 2003; 3: 8-12.
8. Healey M, Ang WC, et al.: Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010 Mar 30; Epub ahead of print.
9. Radosa MP, Bernardi TS, et al.: Coagulation versus excision of primary superficial endometriosis: a 2-year follow-up. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2010; Epub ahead of print.
10. Catenacci M, Sastry S et al.: Laparoscopic surgery for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52(3): 351-361.
11. Ferrero S, Anserini P, et al.: Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 41-46.
12. Donnez J, Nisolle M, et al.: Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2002; 77(1): 32-7.
13. Muzii L, Bellati F, et al.: Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 1987-92.
14. Busacca M, Riparini J, et al.: Postsurgical failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Obst & Gynecol* 2006; 195: 421-425.
15. Hachisuga T, Tsuchihiko K: Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference of loss of follicles. *Hum Reprod* 2002; 17: 432-435.
16. Jones KD, Sutton CJ: Recurrence of chocolate cysts after laparoscopic ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(3): 315-320.

merkmale

- **Bis zu 30% der Sterilitätspatientinnen** leiden an einer Endometriose.
- **Laparoskopie** ist die Methode der Wahl zur Diagnostik und bietet gleichzeitig die Option einer therapeutischen Intervention.
- **Diagnostik und Therapie** sind komplex und bedürfen häufig eines interdisziplinären Ansatzes.
- **Die operative Entfernung** der Endometrioseherde gerade bei fortgeschrittenen Stadien ist zur Verbesserung der Subfertilität effektiver als alleinige hormonelle Massnahmen.
- **Eine postoperative medikamentöse Therapie** verbessert die Fertilität nicht.
- **Bei grösseren oder auch bilateralen ovariellen Endometriomen** sollte präoperativ ein Therapiekonzept erstellt und das Ausmass des Eingriffs abgeklärt werden, um das Risiko einer Verminderung der ovariellen Reserve so gering wie möglich zu halten.
- **Eine alleinige Zystenfenestrierung** ist keine therapeutische Option und zeigt eine inakzeptabel hohe Rezidivrate von bis zu 90%.