

Endometriome: vom Benignom A: inaktiv, ruhend → B: proliferativ, zystisch → C: hyperplastisch, atypisch → D: kleinzellig, Adenokarzinom zum Karzinom

SEITE 01

EDITORIAL

SEITE 02-10

THEMA

SEITE 11 -24

NEUES VOM
WEISSENSEE

SEITE 25 - 27

DER INTERESSANTE
FALL

SEITE 28 - 30

AKTUELL
DISKUTIERT

SEITE 32

KONGRESSE,
WORKSHOPS

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Grundlagenforschung - Klinik - Praxis: zu diesen drei wichtigen Bereichen enthält diese Ausgabe interessante und relevante Aufsätze. Der Überblick von Frau A. Starzinski-Powitz zur molekularen und zellulären Pathogenese der Endometriose fasst verständlich und klar zusammen, was in den letzten Jahren molekularbiologische Forschung an Erkenntnissen geliefert hat und wie diese vielen Mosaiksteine einzuordnen sind in unsere momentanen Vorstellungen zur Pathogenese dieser Erkrankung. Für die Kliniker im täglichen Alltag wichtig, sind die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe von G. Hudelist u. Mit-

arb. zu den Komplikationen schwieriger Endometrioseoperationen. Was erfahrene Operateure an Risiken und Schwierigkeiten darstellen, sollte der kennen, der Endometriose operiert und Indikationen zur Endometriose-Operationen stellt. Die **AG Komplikationen** bemüht sich mit Unterstützung der SEF um eine umfangreiche Faktensammlung und Kooperation der Zentren. **Alle Kliniker in den Zentren, die solche Eingriffe durchführen sind zur Mitarbeit an dieser Erhebung aufgerufen!** Für die Praxis interessant – aber vielen nicht bekannt – sind die gesundheitsökonomischen Daten zur Endometriosebehandlung, die

Frau I. Brandes aus Sicht der Versorgungsforschung klar und knapp formuliert. Zu guter Letzt sind auch die diskutierten Handlungsempfehlungen bei prämenopausalen Ovarialendometriomen in der Praxis überlegenswert, da das Malignitätsrisiko einer Endometriose zunehmend wissenschaftliches und klinisches Interesse findet. Wir hoffen, dass diese Problemfelder auch den Lesern wichtig erscheinen und die neue Ausgabe von „Endometriose Aktuell“ wieder mit Interesse und Freude gelesen wird.

Für die Herausgeber: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Scheppe

Molekulare und zelluläre Pathogenese der Endometriose. Ein aktueller Überblick A. Starzinski-Powitz

ABSTRACT:

Die molekularen Kennzeichen der Endometriose beinhalten eine Hormon-Abhängigkeit (Östrogen (E_2) Abhängigkeit, Progesteron Resistenz) und einen inflammatorischen Zustand mit einer (epi)genetischen Prädisposition, die womöglich durch Zellen mit Plastizität getrieben wird. Neue biologische Konzepte von grundsätzlicher Relevanz (z.B. Exosomen und microRNAs) sind auch von Bedeutung für die Pathogenese der Endometriose. Die Interzelluläre Kommunikation durch Exosomen kann als ein neuartiger Mechanismus angesehen werden, um Zellschicksale zu bestimmen, z.B. um Signalwege zu koordinieren. Eine große Herausforderung in der Endometriose Forschung wird die Bewertung nicht-steroidaler Signalwege als Ziel für neue Therapien sein, um Endometriose zu behandeln. Das könnte als Chance betrachtet werden, die E_2 -Depletion Therapien zu ersetzen, um deren Nebenwirkungen, wie z. B. eine frühe Menopause, zu reduzieren.

GLIEDERUNG:

1. Die Pathogenese der Endometriose
2. Bedeutung der lokalen Faktoren (Microenvironment)
3. Progression der Endometriose und die Bedeutung nicht-steroidaler Signalwege
4. Endometriose und das TIAR-Konzept

1. Die Pathogenese der Endometriose

Die Pathogenese der Endometriose ist trotz vielfältiger Forschungsaktivitäten bis heute wenig verstanden und Gegenstand strittiger Diskussionen. Verschiedene Theorien und deren Varianten wurden formuliert, wobei bis heute keine Theorie wirklich bewiesen oder widerlegt wurde. Zumindest in Teilen überlappen sich die Theorien und die beteiligten Zellen zeigen Reaktionen durch ähnliche molekulare Mechanismen. Die Theorien, von denen wir hier sprechen, sind i) die Implantationstheorie (38), ii) die Metaplasietheorie (8, 30), iii) die Induktionstheorie (23), iv) die Endometriose-Krankheit Theorie (20), und v) die Endometriose als eine Stammzell-basierte Erkrankung (10, 11, 40, 41, 50).

Es ist bekannt, dass die meisten Frauen mit intakten, d.h. offenen Eileitern auch retrograd menstruierten. Normalerweise, aber nicht immer, wird das in die Bauchhöhle retrograd menstruierte Blut durch Apoptose oder andere zelluläre Vorgänge wieder entfernt. Der Transport des Menstrualblutes in die Bauchhöhle scheint die Entwicklung der meisten Endometriosen überhaupt erst zu ermöglichen und unterstützt die Theorien i), iv) und v). Es ist anzunehmen, dass Endometriosen auch wieder von alleine verschwinden können. Allerdings

entwickelt sich in einer großen Zahl von Fällen eine chronische Erkrankung. Auf der Basis histologischer Befunde wurde kürzlich weiterhin vorgeschlagen, die Entwicklung der Endometriose und ihrer assoziierten Schmerzen auf der Basis inflammatorischer Prozesse und der Aktivierung peripherer Nervenendigungen zu betrachten. Es wurde postuliert, dass diese Aktivitäten die Antwort auf Trümmer des Menstrualblutes sind, das von extra-uteriner Menstruation aus den Läsionen oder retrograder Menstruation stammt (22).

Neue biologische Konzepte von grundsätzlicher Relevanz sind auch von Bedeutung für die Pathogenese der Endometriose.

In der Bauchhöhle heften sich lebende Zellen

des Menstrualblutes bzw. Zellgruppen an das Peritoneum an und bilden unter dem Einfluss von lokalen Faktoren wie Wachstumsfaktoren, Cytokinen und Hormonen z.B. aus der Peritoneal Flüssigkeit die frühen Endometriose Läsionen. Grundsätzlich können Wachstumsfaktoren, Cytokine und Hormone z.B. von Makrophagen und anderen Immunzellen sezerniert werden, aus dem ovariellen Exsudat kommen oder aus zurück geflossener Eileiterflüssigkeit stammen. Sicher ist die Lokalisation der retrograd menstruierten Zellen, d.h. wo sie sich in der Bauchhöhle „niederlassen“ entscheidend dafür, wie stark sie mit Faktoren aus der Peritonealflüssigkeit konfrontiert und beeinflusst werden können. Für die

Progression der Läsionen sind auch die dynamischen Änderungen in der Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit entscheidend. Insgesamt wären die erwähnten Annahmen eine Erklärung für die anatomische Verteilung von Endometriose Läsionen, die mit Prinzipien der Transplantationsbiologie und damit der Implantationstheorie korrelieren. Passend hierzu wurde beobachtet, dass die Proliferation eutoper und ektoper endometrialer Zellen in der Gegenwart von peritonealer und Follikel Flüssigkeit aus Endometriose Patientinnen im Vergleich zu der aus Kontrollpersonen gesteigert war [4, 36, 43].

Die erläuterten Phänomene und Theorien liefern Erklärungen für den Beginn der Endometriose Läsionen, aber nicht für das Erscheinen der schweren und fatalen Erkrankung Endometriose. Die Progression der Erkrankung erfolgt offensichtlich schrittweise, von frühen Endometriose Läsionen hin zu schweren Formen, die zelluläre und molekulare Ähnlichkeiten mit gutartigen Carcinomen besitzen. Die dazu erforderlichen zellulären Modifikationen könnten epigenetischer oder genetischer Natur sein und die Genexpression, dann auch die Zellmorphologie und biochemische Eigenschaften der Zellen in den Läsionen beeinflussen, die schließlich die Grundlagen für Invasivität und Zellwanderung sind.

Wie bekannt, können verschiedene Entitäten der Endometriose anhand der Lokalisationen definiert werden: diese kommen am Peritoneum einschließlich dem „pouch of Douglas“ (rectovaginal), im Ovar (sogenannte Schokoladenzysten) und in der Uteruswand als Adenomyose vor [33].

Inwieweit jede dieser Formen eine individuelle Pathologie und Etiologie aufweist, ist aktuell noch nicht geklärt.

Die Pathogenese der Endometriose Läsionen am Peritoneum kommt höchstwahrscheinlich durch die Implantation von retrograd durch die Eileiter menstruiertem Endometrium zustande (siehe auch oben; 7, 33, 38, 47). Darüber herrscht weitgehende Übereinstimmung. Die Entstehung der tief infiltrierenden Endometriose im rectovaginalen Septum wird als natürliche Evolution der peritonealen Endometriose des „pouch of Douglas“ durch sekundäre Infiltration vorgeschlagen [21, 46, review in 45]. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass ein durch Metaplasie aus Müller'schen bzw. embryonalen Überresten entstandener adenomyotischer Knoten im rectovaginalen Septum lokalisiert [33].

2. Bedeutung der lokalen Faktoren (Mikroenvironment)

Wie das eutope Endometrium auch, sind Endometriose Läsionen histologisch durch die Präsenz epithelialer Drüsenzellen gekennzeichnet, die in die umgebenden Stromazellen eingebettet sind. Biochemische Marker dieser epithelialen Drüsenzellen sind Cytokeratin, ein Protein des epithelialen Cytoskeletts und das interzelluläre, membranständige Adhäsionsprotein E-Cadherin, das für die Ausbildung der epithelialen Morphologie essenziell ist. Drüsenschläuche in peritonealen Läsionen aber auch in ovariellen

Endometrioma und rectovaginaler Endometriose besitzen vereinzelt E-Cadherin negative Epithelzellen [2, 9, 51]. Vermutlich ist dies bereits ein wichtiger Indikator für die Beeinflussung bzw. Veränderung zellulärer Eigenschaften wie Zellwanderung und Invasivität. Die umgebenden Stromazellen sind durch

Es ist davon auszugehen, dass die lokale Mikroumgebung ausschlaggebend für den Beginn und die Progression der Endometriose Läsionen ist.

mesenchymale Marker gekennzeichnet wie Vimentin und THY-1 und können von Fibroblasten beispielsweise durch die Expression der Membran Metalloproteinase CD10 unterschieden werden [18, 28, 35, 42]. Ebenso wurde über Unterschiede in der extrazellulären Matrix (ECM) berichtet, was die

funktionelle Antwort endometriotischer Stromazellen hinsichtlich adhäsiver, proliferativer und invasiver Eigenschaften beeinflussen könnte.

Es ist davon auszugehen, dass die lokale Mikroumgebung ausschlaggebend für den Beginn und die Progression der Endometriose Läsionen ist. Die deplatzierten Zellen des eutopen Endometriums reagieren auf lokale Stimuli wie die schon erwähnten Faktoren in der Peritonealflüssigkeit, entziehen sich der Entdeckung durch das Immunsystem und heften sich an das Wirtsgewebe an [12, 34]. Sobald eine ektople Läsion entstanden ist, muss die Kommunikation zwischen den epithelialen und stromalen Zellen beginnen. Parakrine Signalwege, Reaktionen auf Hormone, Angiogenese und reduzierte Apoptose sind für das Fortbestehen der Läsionen erforderlich. Tatsächlich konnten in eleganten Untersuchungen vier Signalwege identifiziert werden, die

zwischen dem ektopen endometrialem Gewebe und der Stelle der Anheftung aktiv und verändert waren: Ubiquitin/Proteasome (Zellschädigung), NFκB (Inflammation), TGFβ (Gewebeumbau) und KRAS (Zellproliferation) [16]. In einer weiteren Studie wurden eine weitreichende metabolische Reprogrammierung stromaler Endometriosezellen und Krebs-ähnliche Veränderungen gefunden. Dies waren eine verstärkte zelluläre Invasion und Adhäsion, ein reduziertes apoptotisches Potential und veränderte Immunfunktionen [17]. In diesem Zusammenhang zeigten experimentelle Untersuchungen, dass der Östrogenrezeptor β (Erβ) eine zentrale Rolle bei der Progression der Endometriose spielt, in dem er den programmierten Zelltod (Apoptose) moduliert. In nicht-genomischen Mechanismen wechselwirkt er mit der apoptotischen Maschine und blockiert sie, wodurch Zellen überleben, die abgetötet werden sollten [14; Abb. 1]. Gleichzeitig interagiert er mit dem Inflammosome, wodurch Adhäsion und Proliferation verstärkt werden. ERβ-EMT (Epithelial-Mesenchymale Transition) Signale wiederum induzieren die Invasion in ektopen Läsionen [14].

Die Veränderung endometriotischer Zellen durch die lokale Mikroumgebung kann also zu Wachstum und pathophysiologischer Differenzierung der Zellen führen. In der Konsequenz ändert sich u.a. durch den Einfluss von Cytokinen, Hormonen, Proteinen der extrazellulären Matrix, direkte Zell-Zell-Kommunikation die Genexpression in den Zellen der Läsionen. Das bedeutet, dass bei diesen Ereignissen Gene angeschaltet und andere abgeschal-

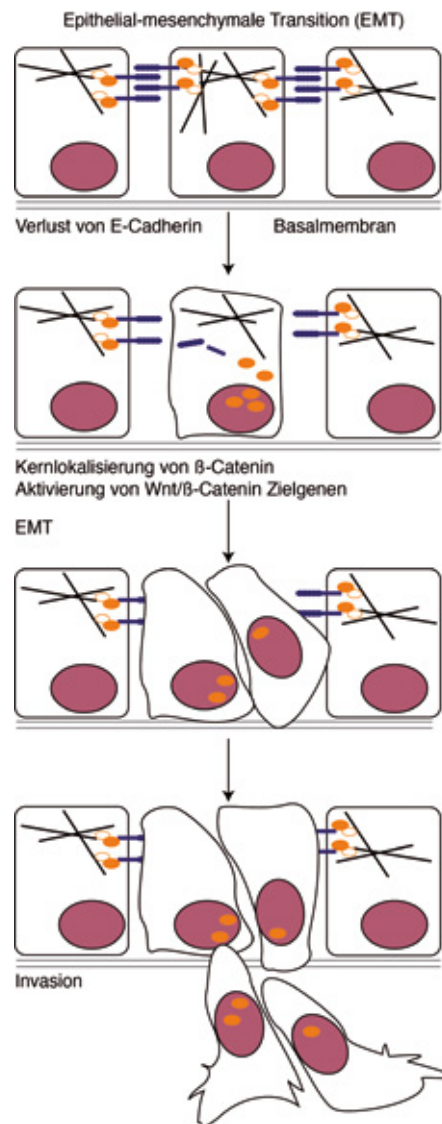


Abb. 1: Die epithelial-mesenchymale Transition.

EMT kann durch den Verlust von E-cadherin induziert werden und/oder durch die Aktivierung des kanonischen Wnt Signalweges. Epitheliale Zellen werden motiler und entwickeln einen mesenchymalen Charakter. Solche Zellen können die Basalmembran passieren und invasiv werden.
Modifiziert nach [51].

tet werden können. Dies erfordert epigenetische Mechanismen, bei denen veränderte DNA-Methylierungsmuster, Histonmodifikationen und microRNAs eine Rolle spielen können [13, 31]. Deswegen wird in verschiedenen Veröffentlichungen die Endometriose nachvollziehbar

immer wieder als „epigenetische“ Erkrankung bezeichnet. Über die epigenetischen Änderungen hinaus kann man in Endometriosezellen aber auch DNA-Mutationen wie Chromosomenanomalien, den physischen Verlust von Genen oder mutierten Gensequenzen nachweisen. Solche Änderungen können ebenfalls die Genexpression verändern.

In der vergangenen Dekade begann man einen bis dahin unbekanntem Mechanismus der Zell-Zell-Kommunikation zu entdecken, der durch sogenannte **Exosomen** bzw. **Mikrovesikel** bewerkstelligt wird. Tatsächlich konnte man extrazelluläre Vesikel aus verschiedenen Körperflüssigkeiten isolieren und physisch nachweisen. Diese extrazellulären Vesikel bestehen aus diversen Typen von Membranen, die ihren Ursprung entweder in der Plasmamembran oder endosomalen Membranen haben. Die Vesikel enthalten zum Beispiel microRNAs oder Enzyme und sind nach Fusion mit Zellen in der Lage, deren Funktionen zu modulieren. Nachgewiesen wurde bisher das Überleben oder die Differenzierung von Zellen und auch die Beeinflussung Immunantworten [3, 37]. Daraus ergab sich die Überlegung, dass Exosomen bei der Entstehung von Endometriose von Bedeutung sein könnten. In der Tat fand man Exosomen aus endometrialen Epithelzellen, die mit microRNAs enthielten. Deren Zielgene kommen in Signalwegen vor, die zu einer erfolgreichen Interaktion zwischen Endometrium und Embryo erforderlich sind. Dazu gehören Adhärenzverbindungen, ECM-Rezeptor Interaktionen, der VEGF-Rezeptor Signalweg, der Jak-STAT Signalweg und der Toll-like

Rezeptor Signalweg [32]. Interessanterweise gelang es, Exosomen mit Ektonukleotidase aus dem Exsudat von Endometriomas (Schokoladenzysten) aufzureinigen. Dieses Enzym könnte die Progression der Endometriose und die lokale Suppression der Immunantwort fördern, indem es extrazelluläres ATP reguliert und damit die extrazelluläre Adenosinkonzentrationen erhöht [44]. Untersuchungen mit Vesikeln aus der Peritonealflüssigkeit zeigten einen Einfluss auf die Angiogenese und solche aus endometrialen Stromazellen aus Endometriosepatienten zeigten ein verändertes microRNA Profil im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Endometriose [5]. Aus diesen und weiteren Befunden

Die von den Exosomen vermittelte interzelluläre Kommunikation könnte also einen „missing link“ zwischen den verschiedenen Theorien zur Entstehung der Endometriose darstellen.

könnte man postulieren, dass die Exosomen von den retrograd transportieren, ektopischen endometrialen Zellen das Immunsystem beeinflussen können sowie Proliferation, Invasion und Angiogenese der frühen Läsion und schließlich die Progression in eine persistierende Endometriose Läsion verstärken. Die von den Exosomen vermittelte interzelluläre Kommunikation könnte also einen „missing link“ zwischen den verschiedenen Theorien zur Entstehung der Endometriose darstellen. Exosomen, die von eutopen oder ektopen Endometriumzellen oder menstruierten Zellen freigesetzt werden, könnten z.B. Metaplasie an ektopischen Stellen induzieren (Coelom Metaplasie und Induktionstheorie) oder beim Modulieren von verletztem Gewebe hel-

fen (TIAR Konzept). Ebenso könnten Exosomen morphoregulatorische Funktionen ausüben, indem sie Signal- und Transduktionswege verändern.

3. Progression der Endometriose und die Beeinflussung durch nicht-steroidale Signalwege

Auch wenn bei der Pathophysiologie der Endometriose Östrogene eine wesentliche Rolle spielen, sind bei deren Etablierung und Progression

als Erkrankung weitere biologische Prozesse wichtig, die qualitativ und/oder quantitativ von denen im eutopen Endometrium abweichen. Vor allen Dingen sind hier Cytokine/Peptide von Bedeutung, die verschiedene Signalwege regulieren und häufig auch in erhöhter Konzentration in der Peritonealflüssigkeit von Endometriose Patientinnen vorkommen. In der fremden Umgebung reagieren die ektopisch lokalisierten Endometriumzellen auf diese Cytokine/Peptide, was zu ihrer Adhäsion an das Peritoneum und dann zur dortigen Invasion führt. Morphogenese und Entwicklung der Zellen, Dysregulation der Apoptose und Angiogenese sind ebenso betroffen (siehe auch vorheriger Paragraph). Da die Endometriose häufig eine rezidivierende Erkrankung ist, selbst nach Hysterektomie, ist davon auszugehen, dass eine Subpopulation der Endometriose Zellen Stammzeleigenschaften und/oder Plastizität besitzen. Die Quelle die-

Ob und wie weit die erwähnten Signalwege zur Pathogenese der Endometriose beitragen, ist mehr und mehr Gegenstand experimenteller Forschungsaktivitäten.

ser Zellen könnte die Basalis sein, da von dort aus die monatliche Regeneration des Endometriums erfolgt. Einzelne Zellen der Basalis könnten mit dem Menstrualblut als „Unfälle“ retrograd transportiert werden und im bzw. am Peritoneum dem ektopen Endometrium als somatischer Stammzellpool dienen. Neuere Befunde und Hypothesen unterstützen diese Annahme [6]. Dieser plastische Zellpool würde auf der einen Seite ein intrinsisches Programm haben, das dem im eutopen Endometrium ähnelt, andererseits aber dem Einfluss der in der Peritonealflüssigkeit vorhandenen Cytokine/Peptide ausgesetzt sein und trotz der morphologischen Ähnlichkeiten (Drüsenschläuche und Stroma) dysregulierte Gene ausprägen. Viele vergleichende Studien der Transkriptome von eutopen und ektopen Endometria haben dies bestätigt [48]. Wie erwartet gehören zu den dysregulierten Genen unter anderem solche des Zellzyklus, von Zell-Zell-Verbindungen (Adhärensverbindungen, Zonula Occludens) und verschiedenen Signalwegen (MAP Kinasen, TGF- β , WNT, Jak-STAT, mTOR). Auch Wechselwirkungen zwischen Cytokin Rezeptoren scheinen dysreguliert zu sein. Ob und wie weit die erwähnten Signalwege zur Pathogenese der Endometriose beitragen, indem sie verschiedene Signale integrieren, ist mehr und mehr Gegenstand experimenteller Forschungsaktivitäten (z.B. 14, 27). Diese nicht-steroidalen Signalwege sind nun Gegenstand intensiver Untersuchungen, da sie neben der Östrogen-Abhängigkeit

ser Zellen könnte die Basalis sein, da von dort aus die monatliche Regeneration des Endometriums erfolgt. Einzelne Zellen der Basalis könnten mit dem Menstrualblut als „Unfälle“ retrograd transportiert werden und im bzw. am Peritoneum dem ektopen Endometrium als somatischer Stammzellpool dienen. Neuere Befunde und Hypothesen unterstützen diese Annahme [6]. Dieser plastische Zellpool würde auf der einen Seite ein intrinsisches Programm haben, das dem im eutopen Endometrium ähnelt, andererseits aber dem Einfluss der in der Peritonealflüssigkeit vorhandenen Cytokine/Peptide ausgesetzt sein und trotz der morphologischen Ähnlichkeiten (Drüsenschläuche und Stroma) dysregulierte Gene ausprägen. Viele vergleichende Studien der Transkriptome von eutopen und ektopen Endometria haben dies bestätigt [48]. Wie erwartet gehören zu den dysregulierten Genen unter anderem solche des Zellzyklus, von Zell-Zell-Verbindungen (Adhärensverbindungen, Zonula Occludens) und verschiedenen Signalwegen (MAP Kinasen, TGF- β , WNT, Jak-STAT, mTOR). Auch Wechselwirkungen zwischen Cytokin Rezeptoren scheinen dysreguliert zu sein. Ob und wie weit die erwähnten Signalwege zur Pathogenese der Endometriose beitragen, indem sie verschiedene Signale integrieren, ist mehr und mehr Gegenstand experimenteller Forschungsaktivitäten (z.B. 14, 27). Diese nicht-steroidalen Signalwege sind nun Gegenstand intensiver Untersuchungen, da sie neben der Östrogen-Abhängigkeit

für die Pathogenese der Endometriose bedeutsam sind und somit Ziele pharmakologischer Therapien sein könnten (29).

In diesem Zusammenhang ist es besonders wichtig zu verstehen, welche molekularen Wechselwirkungen nicht-steroidale Signalwege mit den Geschlechtshormonen eingehen. In Untersuchungen der vergangenen Jahre wurde beispielsweise eine Verbindung vom Östrogen E_2 mit dem WNT/ β -Catenin Signalweg gefunden, was an dieser Stelle exemplarisch beschrieben werden soll. Der klassische WNT/ β -Catenin Signalweg ist ein Schlüsselsystem für die Entwicklung und Pathophysiologie multizellulärer Organismen von Hydra bis hin zu Säugern. Eine Unmenge von Veröffentlichungen hat gezeigt, dass pränatale wie postnatale Prozesse durch den WNT/ β -Catenin Signalweg gesteuert werden. Dies sind insbesondere solche, die von der Erneuerung somatischer Stammzellen abhängen wie die Regeneration des Endometriums, der Brustdrüsen, der Blutgefäße, des Darms und der Haut. Der WNT/ β -Catenin Signalweg ist somit ein Signalweg, der zentral in die Steuerung von Proliferation eingreift. Dysregulation des WNT/ β -Catenin Signalwegs oder Mutationen in Komponenten des Systems tragen sehr häufig zur Bildung und Progression von Carcinomen bei (25). Der WNT/ β -Catenin Signalweg wird durch die Wnt-Liganden aktiviert, die an die frizzled und LRP5/6 Rezeptoren binden.

Das zentrale Signal-transduzierende Protein im WNT Signalweg ist das multifunktionale β -Catenin. Es bindet direkt an das interzelluläre

Adhäsions- und Metastasierungsprotein E-Cadherin, was für die Bildung funktionaler Epithelien wichtig ist. Bindet das cytoplasmatische β -Catenin nun nicht an das Membranprotein E-Cadherin, weil Wnt Liganden den WNT/ β -Catenin Signalweg aktivieren, wird β -Catenin im Cytoplasma stabilisiert und in den Kern transportiert. Dort kontrolliert es gemeinsam mit anderen Proteinen die Expression bestimmter Zielgene, die beispielsweise an der Regulation von Proliferation, Gewebeentwicklung und Architektur sowie Angiogenese beteiligt sind. Durch die Anschaltung anderer Zielgene findet die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) statt, wodurch die Zellmobilität und Zellinvasion und häufig auch die Metastasierung von Tumorzellen möglich wird (15, 39; Abb. 2).

Mittlerweile gibt es solide Hinweise, dass tatsächlich ein Link zwi-

schen Östrogen (E_2) und β -Catenin existiert, indem E_2 die Menge an β -Catenin hochreguliert und so die Progression der Endometriose beschleunigt wird. So wurde kürzlich gezeigt, dass die Behandlung endometrialer Stromazellen von Endometriose Patientinnen das Niveau von β -Catenin, seine Lokalisation im Kern ebenso wie die Invasivität dieser Zellen verstärkt. Die Herunterregulation von β -Catenin vermindert die Invasivität.

In Experimenten mit immundefekten Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung von β -Catenin auch zur verstärkten Bildung des vaskulären Wachstumsfaktors VEGF und der Matrixmetalloproteinase MMP-9 und damit zur Progression von Läsionen führt. Die Blockierung von β -Catenin revertiert dieses Phänomen (49). Weitere Experimente sind in Einklang mit den genannten Beobachtungen (52). Sie implizieren gleichzeitig, dass E_2 mit seinem Rezeptor $ER\alpha$ wechselwirkt und dieser Komplex dann an ERE-Bindestellen im β -Catenin Promotor bindet, um so die Transkription zu stimulieren. Die verstärkte β -Catenin Expression und Lokalisierung im Kern führt dann beispielsweise zur Expression von VEGF, was für die Vaskularisierung der Läsionen essenziell ist. Eine weitere Studie in einem Rattenmodell zur Untersuchung peritonealer Endometriose unterstützt diese Ergebnisse (27). Auch hier werden Effekte durch Aktivierung

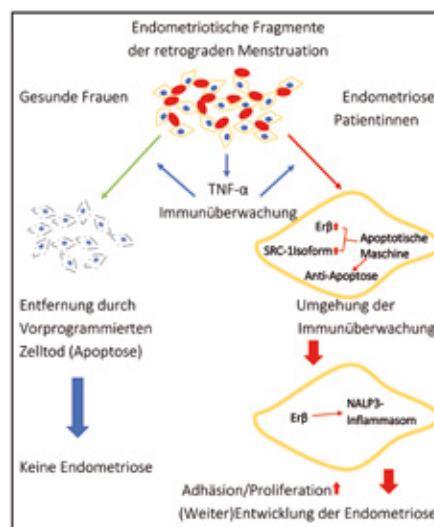


Abb. 2: Die Rolle des Östrogens β ($ER\beta$) in der Progression der Endometriose.

Der $ER\beta$ wechselwirkt mit der apoptotischen Proteinmaschine im Cytoplasma und verhindert dadurch den TNF- α -induzierten programmierten Zelltod (Apoptose). Die Interaktion mit dem Inflammasome-Komplex verstärkt die Adhäsion und die proliferativen Aktivitäten im Endometriosegewebe. Diese nicht-genomische (nicht im Kern stattfindende) Aktion von $ER\beta$ hat eine zentrale Rolle in der Progression der Endometriose. *Modifiziert nach [14].*

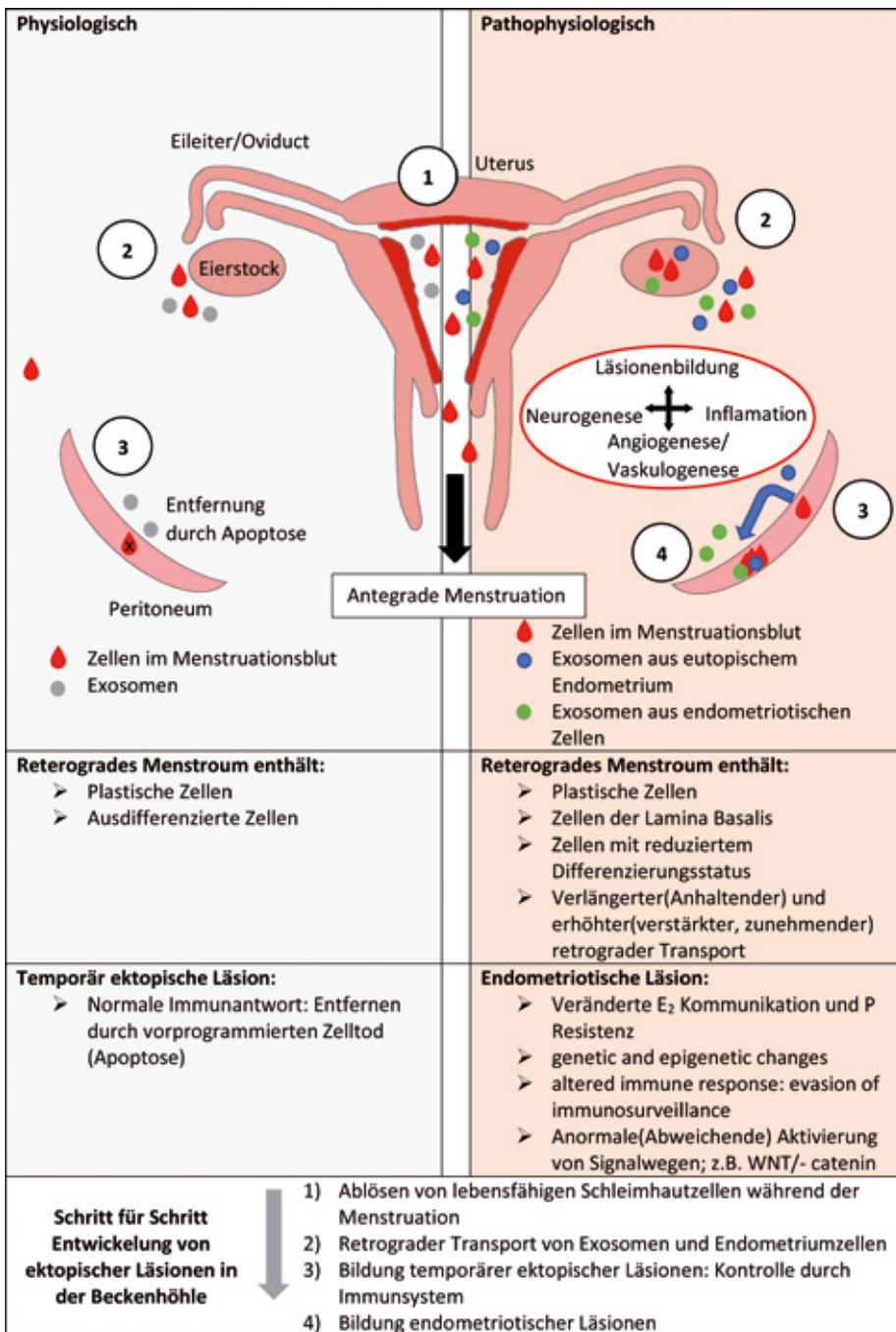


Abb. 3: Die Entwicklung der Endometriose als Schema.

Abgestoßenes Endometrium verlässt den Uterus hauptsächlich durch antegrade (schwarzer Pfeil) Menstruation, wird aber auch retrograd in die Bauchhöhle transportiert (roter Pfeil). Ebenso können vom eutopen Endometrium abstammende Exosomen (graue und blaue Punkte) retrograd in die Bauchhöhle transportiert werden, möglicherweise sogar ohne Menstruation. Einmal in der Bauchhöhle angelangt, können die Menstrualzellen an das Peritoneum anheften und temporäre Läsionen bilden. In den gesunden Frauen (linke Seite) werden diese Läsionen durch das Immunsystem und/oder Induktion der Apoptose entfernt. In Frauen, die Endometriose als Erkrankung entwickeln, entziehen sich die ektopen Läsionen dem Immunsystem und reagieren auf das lokale Milieu (Cytokine, Hormone; blauer Pfeil). Exosomen von Endometriose Läsionen (grüne Punkte) können in autokriner bzw. parakriner Art und Weise wirken und möglicherweise sogar zurück in den Uterus gelangen, wo sie Signalwege im eutopen Endometrium beeinflussen. Auch wenn die Implantationstheorie die wahrscheinlichste Erklärung für die Pathophysiologie der Endometriose ist, kann die schrittweise Entwicklung der ektopischen Läsionen zumindest in Teilen auch durch andere Theorien erklärt werden. Das könnte z.B. das TIAR-Konzept sein (siehe Erläuterungen im Text). In anderen Fällen ist vorstellbar, dass Exosomen die Metaplasie, d.h. die Umwandlung von Peritonealzellen in ektopische Läsionen vermitteln. *Modifiziert nach [19].*

des WNT/ β -Catenin Signalwegs auf Proliferation und Angiogenese gezeigt. Interessanterweise ist das Niveau von E-Cadherin in Läsionen im Vergleich zum eutopen Endometrium niedriger, was für eine größere Mobilität der Zellen in den Läsionen sprechen könnte. Hierzu passen die beschriebenen vereinzelt E-Cadherin-negative Zellen in Endometriose Läsionen, während im eutopen Endometrium solche Zellen nicht nachweisbar sind (9, 51, 2).

Auf Basis der geschilderten und anderer Befunde könnte erwartet werden, dass die Inhibierung des WNT/ β -Catenin Signalwegs zur Reduktion von Eigenschaften führen, die für die Entwicklung der Endometriose Läsionen erforderlich sind. Tatsächlich gibt es erste Experimente mit einem Inhibitor des WNT/ β -Catenin Signalwegs, die in diese Richtung weisen (26). Schließlich gibt es weitere Hinweise auf Modulatoren der Aktivität von β -Catenin, die es im pathophysiologischen aber nicht im physiologischen Kontext zu beeinflussen scheinen.

4. Endometriose und das „Tissue Injury and Repair“ (TIAR)-Konzept
Per Definition ist die Endometriose eine Erkrankung der Gebärmutter, bei der es zur Absiedlung von Gewebe aus dem Cavum uteri in den

Bauchraum kommt. Betrachtet man die retrograde Menstruation als physiologischen Vorgang, muss es also andere Gründe dafür geben, warum „nur“ 5 bis 15 Prozent aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter eine Endometriose entwickeln.

Hierzu bietet das TIAR Konzept eine plausible Erklärung an, das von einer funktionellen Störung im Uterus ausgeht (Tissue Injury and Repair, TIAR; 24). Diese äußert sich in Dysrhythmie und Hyperperistaltik, die wiederum

mit Dysmenorrhoe assoziiert sind. Die gesteigerte Kontraktilität (Hyperkontraktilität) des Uterus führt zu Verletzungen des Bindegewebes zwischen Schleimhaut und Muskulatur, also zu einer Wunde und somit zu Autotraumatisierungen des Uterus aufgrund seiner biomechanischen Funktionen. Aber auch nicht sachgerecht durchgeführte Kürettagen (Interruptio, Abortkürettage, Kürettage bei Plazantaretention) können solche Traumatisierungen verursachen (iatrogene Traumatisierung). Daraufhin wird eine nicht-organspezifische Wundheilung in Gang gesetzt. Die lokalen Bindegewebszellen in jeder Wunde (hier die Stromazellen des Endometriums) werden durch das Trauma in Zellen umgewandelt, die lokal

Auch nicht sachgerecht durchgeführte Kürettagen (Interruptio, Abortkürettage, Kürettage bei Plazantaretention) können solche Traumatisierungen verursachen.

Östrogene produzieren. In der Folge können die Reparaturvorgänge im Bereich der Basalis zu proliferierenden Zellen führen, die das Myometrium infiltrieren und dort die Adenomyose entstehen lassen. Disloziert basales Endometrium aber

über die Eileiter in den Bauchraum, entwickelt sich dort die Endometriose. Auf der Basis des TIAR-Konzepts bedeutet dies, dass die Adenomyose und Endometriose letztendlich aus den gleichen pathophysiologisch veränderten proliferationsfähigen Zellen entstehen könnten, je nachdem ob sie das Myometrium infiltrieren oder in den Bauchraum transportiert werden.

Bei der in Gang gesetzten Wundheilung erfolgt als erstes die Aktivierung von Cox-2 und vermehrte Produktion von Prostaglandin-2 (PGE2), was wiederum die Expression und Aktivierung der Aromatase verstärkt, aus der dann die lokale Östrogenproduktion (ERalpha und ERbeta) hervorgeht. Treffen die pathophysiologisch veränderten Zellen, inklusive eines antizipierten Pools basaler Zellen mit Stammzellcharakter, auf das Peritoneum, sind sie dann einem implantations- und proliferationsfördernden lokalen Milieu ausgesetzt (siehe auch Paragraph 3). Bei der Weiterent-

wicklung der Implantate entstehen dann epigenetische Veränderungen (= Epimutationen), aber unter Umständen auch Mutationen in der DNA-Sequenz relevanter Gene.

In Einklang mit dem TIAR-Konzept würde man erhöhte Konzentrationen von PGE2 und Aromatase in der peritonealen Flüssigkeit erwarten. Tatsächlich konnte dies auch in Endometriose-Patientinnen nachgewiesen werden. Auf dieser Basis haben Arosh et al. (1) in präklinischen Studien an chimären Mäusen gezeigt, dass die selektive pharmakologische Inhibition der PGE2-Rezeptoren EP2/EP4, das Wachstum und das Überleben humaner Endometrioseläsionen im chimären Tiermodell unterdrückt, die durch die Endometriose induzierte Angiogenese und Innervierung sowie pro-inflammatorische Prozesse vermindert. Die selektive Blockade der PGE2-Rezeptoren stellte offensichtlich auch die funktionellen Voraussetzungen für die endometriale Empfänglichkeit wieder her.

Detailliertere Ausführungen zu den erläuterten Themen sind (19) zu finden.

ANSCHRIFT DER VERFASSERIN:

Prof. Dr. Anna Starzinski-Powitz
FB15 Biowissenschaften der Goethe Universität
Frankfurt a. Main, Abteilung Molekulare
Zellbiologie und Humangenetik,
Max-von-Laue-Str. 13,
60438 Frankfurt am Main

LITERATUR:

- [1]** Arosh, Joe A.; Lee, JeHoon; Balasubbramanian, Dakshnapriya; Stanley, Jone A.; Long, Charles R.; Meagher, Mary W. et al. (2015): Molecular and preclinical basis to inhibit PGE2 receptors EP2 and EP4 as a novel nonsteroidal therapy for endometriosis. In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112 (31), pp. 9716–9721. DOI: 10.1073/pnas.1507931112.
- [2]** Bartley, J.; Jülicher, A.; Hotz, B.; Mechsner, S.; Hotz, H. (2014): Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium. In *Archives of gynecology and obstetrics* 289 (4), pp. 871–881. DOI: 10.1007/s00404-013-3040-4.
- [3]** Braicu, C.; Tomuleasa, C.; Monroig, P.; Cucuianu, A.; Berindan-Neagoe, I.; Calin, G. A. (2015): Exosomes as divine messengers: are they the Hermes of modern molecular oncology? In *Cell death and differentiation* 22 (1), pp. 34–45. DOI: 10.1038/cdd.2014.130.
- [4]** Braun, Donald P.; Ding, Jianchi; Dmowski, W. Paul (2002): Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. In *Fertility and sterility* 78 (4), pp. 727–732.
- [5]** Braza-Boils, Aitana; Salloum-Asfar, Salam; Mari-Alexandre, Josep; Arroyo, Ana Belén; González-Conejero, Rocío; Barceló-Molina, Moisés et al. (2015): Peritoneal fluid modifies the microRNA expression profile in endometrial and endometriotic cells from women with endometriosis. In *Human reproduction (Oxford, England)* 30 (10), pp. 2292–2302. DOI: 10.1093/humrep/dev204.
- [6]** Cousins, Fiona L.; O, Dorien F.; Gargett, Caroline E. (2018): Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. In *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 50, pp. 27–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011.
- [7]** Donnez, Jacques; van Langendonck, Anne; Casanas-Roux, Françoise; van Gossum, Jean-Paul; Pirard, Céline; Jadoul, Pascale et al. (2002): Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. In *Gynecologic and obstetric investigation* 54 Suppl 1, 52–8; discussion 59–62. DOI: 10.1159/000066295.
- [8]** Fujii, S. (1991): Secondary müllerian system and endometriosis. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 165 (1), pp. 219–225.
- [9]** Gaetje, R.; Kotzian, S.; Herrmann, G.; Baumann, R.; Starzinski-Powitz, A. (1997): Non-malignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. In *The American Journal of Pathology* 150 (2), pp. 461–467.
- [10]** Gargett, Caroline E. (2004): Stem cells in gynaecology. In *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 44 (5), pp. 380–386. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2004.00290.x.
- [11]** Gargett, Caroline E.; Schwab, Kijana E.; Deane, James A. (2016): Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. In *Human reproduction update* 22 (2), pp. 137–163. DOI: 10.1093/humupd/dmv051.
- [12]** Gazvani, Rafet; Templeton, Allan (2002): Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. In *Reproduction (Cambridge, England)* 123 (2), pp. 217–226.
- [13]** Guo, Sun-Wei (2009): Epigenetics of endometriosis. In *Molecular human reproduction* 15 (10), pp. 587–607. DOI: 10.1093/molehr/gap064.
- [14]** Han, Sang Jun; Jung, Sung Yun; Wu, San-Pin; Hawkins, Shannon M.; Park, Mi Jin; Kyo, Satoru et al. (2015): Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammation to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. In *Cell* 163 (4), pp. 960–974. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.034.
- [15]** Heuberger, Julian; Birchmeier, Walter (2010): Interplay of cadherin-mediated cell adhesion and canonical Wnt signaling. In *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2 (2), a002915. DOI: 10.1101/cshperspect.a002915.
- [16]** Hull, M. Louise; Escareno, Claudia Rangel; Godsland, Jane M.; Doig, John R.; Johnson, Claire M.; Phillips, Stephen C. et al. (2008): Endometrial-peritoneal interactions during endometriotic lesion establishment. In *The American Journal of Pathology* 173 (3), pp. 700–715. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071128.
- [17]** Kasvandik, Sergio; Samuel, Külli; Peters, Maire; Eimre, Margus; Peet, Nadežda; Roost, Anne Mari et al. (2016): Deep Quantitative Proteomics Reveals Extensive Metabolic Reprogramming and Cancer-Like Changes of Ectopic Endometriotic Stromal Cells. In *Journal of proteome research* 15 (2), pp. 572–584. DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00965.
- [18]** Klemmt, Petra A. B.; Carver, Janet G.; Kennedy, Stephen H.; Koninckx, Philippe R.; Mardon, Helen J. (2006): Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. In *Fertility and sterility* 85 (3), pp. 564–572. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.046.
- [19]** Klemmt, Petra A. B.; Starzinski-Powitz, Anna (2018): Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. In *Current women's health reviews* 14 (2), pp. 106–116. DOI: 10.2174/1573404813666170306163448.
- [20]** Koninckx, P. R.; Barlow, D.; Kennedy, S. (1999): Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory. In *Gynecologic and obstetric investigation* 47 Suppl 1, 3–9; discussion 9–10. DOI: 10.1159/000052853.
- [21]** Koninckx, P. R.; Martin, D. C. (1992): Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? In *Fertility and sterility* 58 (5), pp. 924–928.
- [22]** Laux-Biehlmann, Alexis; d'Hooghe, Thomas; Zollner, Thomas M. (2015): Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. In *Trends in pharmacological sciences* 36 (5), pp. 270–276. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.004.
- [23]** LEVANDER, G.; NORMANN, P. (1955): The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. In *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 34 (4), pp. 366–398.
- [24]** Leyendecker, Gerhard; Wildt, Ludwig (2011): A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). In *Hormone molecular biology and clinical investigation* 5 (2), pp. 125–142. DOI: 10.1515/HMB-CI.2011.002.
- [25]** MacDonald, Bryan T.; Tamai, Keiko; He, Xi (2009): Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. In *Developmental cell* 17 (1), pp. 9–26. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016.
- [26]** Matsuzaki, Sachiko; Darcha, Claude (2013): In vitro effects of a small-molecule antagonist of the Tcf/ β -catenin complex on endometrial and endometriotic cells of patients with endometriosis. In *PLoS one* 8 (4), e61690. DOI: 10.1371/journal.pone.0061690.
- [27]** Mattos, Rômulo Medina de; Pereira, Paula Rodrigues; Barros, Eliane Gouvêa de Oliveira; da Silva, Julianna Henriques; Palmero, Celia Yelmar; da Costa, Nathália Meireles et al. (2016): Aberrant levels of Wnt/ β -catenin pathway components in a rat model of endometriosis. In *Histology and histopathology* 31 (8), pp. 933–942. DOI: 10.14670/HH-11-730.
- [28]** McCluggage, W. G.; Sumathi, V. P.; Maxwell, P. (2001): CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. In *Histopathology* 39 (3), pp. 273–278.
- [29]** McKinnon, Brett D.; Kocbek, Vida; Nirgianakis, Kostantinos; Bersinger, Nick A.; Mueller, Michael D. (2016): Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. In *Human reproduction update* 22 (3), pp. 382–403. DOI: 10.1093/humupd/dmv060.

[30] Meyer R (1919): Ueber den stand der frage der adenomyositis und adenomyome im allgemeinen und insbesondere ueber adenomyositis serosoepithelialis und adenomyometritis sarcomatosa. In Zentralbibliothek Gynaecologie (43), pp. 745–750.

[31] Nasu, Kaei; Kawano, Yukie; Kai, Kentaro; Aoyagi, Yoko; Abe, Wakana; Okamoto, Mamiko; Narahara, Hisashi (2014): Aberrant histone modification in endometriosis. In *Frontiers in bioscience* (Landmark edition) 19, pp. 1202–1214.

[32] Ng, York Hunt; Rome, Sophie; Jalabert, Audrey; Forterre, Alexis; Singh, Harmeet; Hincks, Cassandra L.; Salamonsen, Lois A. (2013): Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation. In *PLoS one* 8 (3), e58502. DOI: 10.1371/journal.pone.0058502.

[33] Nisolle, M.; Donnez, J. (1997): Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. In *Fertility and sterility* 68 (4), pp. 585–596.

[34] Nothnick, Warren; Alali, Zahraa (2016): Recent advances in the understanding of endometriosis: the role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment. In *F1000Research* 5. DOI: 10.12688/f1000research.7504.1.

[35] Onda, T.; Ban, S.; Shimizu, M. (2003): CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis. In *Journal of Clinical Pathology* 56 (1), p. 79.

[36] Overton, C. E.; Fernández-Shaw, S.; Hicks, B.; Barlow, D. H.; Starkey, P. (1997): In vitro culture of endometrial stromal and gland cells as a model for endometriosis: the effect of peritoneal fluid on proliferation. In *Fertility and sterility* 67 (1), pp. 51–56.

[37] Raposo, Graça; Stoorvogel, Willem (2013): Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. In *The Journal of cell biology* 200 (4), pp. 373–383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.

[38] Sampson, John A. (1940): The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 40 (4), pp. 549–557. DOI: 10.1016/S0002-9378(40)91238-8.

[39] Serrano-Gomez, Silvia Juliana; Maziveyi, Mazvita; Alahari, Suresh K. (2016): Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. In *Molecular cancer* 15, p. 18. DOI: 10.1186/s12943-016-0502-x.

[40] Starzinski-Powitz, A.; Zeitvogel, A.; Schreiner, A.; Baumann, R. (2001): In search of pathogenic mechanisms in endometriosis: the challenge for molecular cell biology. In *Current molecular medicine* 1 (6), pp. 655–664.

[41] Starzinski-Powitz, A.; Zeitvogel, A.; Schreiner, A.; Baumann, R. (2003): Endometriose - eine Stammzellerkrankung? In *Zentralblatt für Gynäkologie* 125 (7-8), pp. 235–238. DOI: 10.1055/s-2003-42276.

[42] Sumathi, V. P.; McCluggage, W. G. (2002): CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis. In *Journal of Clinical Pathology* 55 (5), pp. 391–392.

[43] Surrey, E. S.; Halme, J. (1990): Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on endometrial stromal cell proliferation in vitro. In *Obstetrics and gynecology* 76 (5 Pt 1), pp. 792–797.

[44] Teixidó, Laura; Romero, Claudia; Vidal, August; García-Valero, José; Fernández Montoli, M. Eulalia; Baixeras, Núria et al. (2014): Ectonucleotidases Activities in the Contents of Ovarian Endometriomas: Potential Biomarkers of Endometriosis. In *Mediators of Inflammation* 2014. DOI: 10.1155/2014/120673.

[45] Tosti, Claudia; Pinzauti, Serena; Santulli, Pietro; Chapron, Charles; Petraglia, Felice (2015): Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. In *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.) 22 (9), pp. 1053–1059. DOI: 10.1177/1933719115592713.

[46] Vercellini, P.; Aimi, G.; Panazza, S.; Vicentini, S.; Pisacreta, A.; Crosignani, P. G. (2000): Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin. In *Fertility and sterility* 73 (5), pp. 1043–1046.

[47] Witz, C. A.; Monotoya-Rodriguez, I. A.; Schenken, R. S. (1999): Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. In *Fertility and sterility* 71 (1), pp. 56–60.

[48] Wu, Yan; Kajdacsy-Balla, André; Strawn, Estil; Basir, Zainab; Halverson, Gloria; Jailwala, Parthav et al. (2006): Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. In *Endocrinology* 147 (1), pp. 232–246. DOI: 10.1210/en.2005-0426.

[49] Xiong, Wenqian; Zhang, Ling; Yu, Lan; Xie, Wei; Man, Yicun; Xiong, Yao et al. (2015): Estradiol promotes cells invasion by activating β -catenin signaling pathway in endometriosis. In *Reproduction* (Cambridge, England) 150 (6), pp. 507–516. DOI: 10.1530/REP-15-0371.

[50] Yang, Jing; Huang, Fengying (2014): Stem cell and endometriosis: new knowledge may be producing novel therapies. In *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7 (11), pp. 3853–3858.

[51] Zeitvogel, Andreas; Baumann, Rudolf; Starzinski-Powitz, Anna (2001): Identification of an Invasive, N-Cadherin-Expressing Epithelial Cell Type in Endometriosis Using a New Cell Culture Model. In *The American Journal of Pathology* 159 (5), pp. 1839–1852. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63030-1.

[52] Zhang, Ling; Xiong, Wenqian; Xiong, Yao; Liu, Hengwei; Liu, Yi (2016): 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis. In *Molecular human reproduction* 22 (7), pp. 526–535. DOI: 10.1093/molehr/gaw025.

Komplikationen der operativen Therapie bei tief-infiltrierender Endometriose (TIE): Diagnose, Management und Prävention

G. Hudelist¹, U. Sevelda¹, J. Keckstein², M. Burkhardt³, M. Lamché⁴, B. Dauser⁵

¹Abteilung für Gynäkologie, Klinisch-Wissenschaftliches Endometriosezentrum, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

²Gynäkologische Praxis Drs Keckstein, Villach

³Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe; Medius Klinik Ostfildern-Ruit

⁴Abteilung für Urologie, Klinisch-Wissenschaftliches Endometriosezentrum Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

⁵Abteilung für Chirurgie, Klinisch-Wissenschaftliches Endometriosezentrum, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Einleitung

Tief infiltrierende Endometriose (TIE) des Rektum, rektovaginalen Septum (RVS) oder des Harntrakts (urinary tract endometriosis, UTE) wird bei 10-20% aller Endometriosepatientinnen beobachtet. Die Indikation zur operativen Therapie stellt eine therapieresistente, die Lebensqualität beeinträchtigende Schmerzsymptomatik und/oder Infertilität der Patientin dar. Die operative Resektion der TIE ist in der Regel anspruchsvoll und erfordert ein ausreichendes Maß an chirurgischer Erfahrung, eine exakte präoperative Diagnose sowie ein funktionierendes interdisziplinäres Management.

Klassifikation und Prävalenz

Etwa ein Fünftel aller Frauen mit Endometriose weisen tief infiltrierende Läsionen im Bereich der Vagina, des Septum rectovaginale (RVS) oder Rectosigmoid auf. Bei etwa 15% dieser Patientinnen zeigt sich eine Infiltration der Harnbla-

se und/oder des Harnleiters. Eine konsekutive Hydronephrose kann unbehandelt zum Verlust der Nierenfunktion führen. Während die Blasenendometriose in 70%-80% der UTE diagnostiziert wird, ist eine Ureterbeteiligung in 10%-20% der Fälle wesentlich seltener (1). Die Beteiligung des Rektosigmoid wird in 6-12% der Patientinnen mit Endometriose beobachtet (2). Durch partielle Resektion der Harnblase, Teilresektion oder Neuimplantation des Ureters und partieller oder kompletter Resektion des Colon sigmoideum, Vagina oder Rectum birgt die operative Behandlung der TIE das Risiko von Komplikationen. Im Zuge der steigenden Kosten und des Bedarfs an medizinischen Ressourcen ist die Messung, die Quantifizierung und der Vergleich der Versorgungsqualität und somit auch interventionsassoziierter Komplikationen essentiell. Objektive und verlässliche Aussagen zum Outcome operativer Eingriffe werden seitens Patienten als auch von sogenannten „health policy makers“ zunehmend und berechtigterweise eingefordert. Im Zuge dessen wurde von Dindo et al. eine überarbeitete und mittlerweile weltweit akzeptierte Klassifikation operationsbedingter Komplikationen vorgeschlagen. Die „Clavien-Dindo“ Klassifikation teilt prinzipiell

4 Schweregrade ein und wurde erfolgreich bei über 6000 Patientinnen und Patienten an 10 internationalen chirurgischen Zentren validiert (3), (Abbildung 1). Die Klassifikation korreliert signifikant mit der Komplexität des chirurgischen Eingriffs, der Hospitalisationsdauer und wurde von über 140 Chirurgen als einfach anwendbar, reproduzierbar, brauchbar und logisch beurteilt. Die Verwendung der Clavien-Dindo Klassifikation ist daher im CORDES Statement zur Dokumentation operativer Eingriffe bei TIE (4) klar empfohlen und sollte nach Ansicht der Autoren routinemässig und uneingeschränkt angewandt werden.

Die Verwendung der Clavien-Dindo Klassifikation ist im CORDES Statement zur Dokumentation operativer Eingriffe bei TIE klar empfohlen.

Die publizierten Häufigkeiten von Clavien-Dindo Grad III und IV bei operativer Therapie der UTE und rektovaginalen TIE variieren sehr stark und scheinen auch abhängig von Fallzahl und Arbeitsgruppe zu sein. Betreffend der operativen Therapie der UTE ist die partielle Zystektomie bei TIE der Harnblase ein sicheres und effektives Operationsverfahren mit Clavien-Dindo-II-III Komplikationen in 0%-5% (1). In einer vom Autor publizierten Serie von 30 partiellen Zystektomien bei TIE konnte weder Rezidiv noch eine „major complication“ wie Fistelbildung, Infektion

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Abb. 1: Clavien-Dindo Klassifikation operations-assoziiierter Komplikationen

oder Leakage beobachtet werden (5). Operationen des Ureters wie Ureterolyse, Uretersegmentresektion oder Ureteroneocystostomie (UNC) können ebenso zu einer Leakage, postoperativem Peritonitis-assoziiertem Ileus oder Re-Stenose bei Ureter-erhaltendem Vorgehen führen. Prinzipiell ist der Erhalt des Harnleiters unter Vermeidung einer UNC in bis zu 70% der Patientinnen mit TIE-bedingter Obstruktion des Ureters und Hydronephrose möglich und möglicherweise sinnvoll (6). Die publizierten Raten an Re-Stenose bei Ureterolyse oder Uretersegmentresektion variieren zwischen 0%-20%, wobei Komplikationen häufiger bei langstreckiger Infiltration (über 4cm) beobachtet wurden (7). Die Rate an Leakagen bei End- zu End Anastomose beträgt in der bis dato publizierten Li-

teratur 0%-16.6% (6),(5),(7). Obwohl die UNC als urologische Standardoperation bei Ureterstenose und HN angesehen werden kann – speziell bei langstreckiger Stenose und blasnaher Obstruktion - ist auch sie komplikationsbehaftet. Die bis dato publizierten Fälle geben Grad II-IV Komplikationen in 0%-41% an (7). Eine passagere postoperative Blasenentleerungsstörung wurde in bis zu 25%; eine Fistelbildung in bis zu 41% beschrieben (7). Die bis dato grösste publizierte Fallserie von 160 Patientinnen mit UNC bei TIE-assoziiierter HN weist jedoch eine relativ niedrige Komplikationsrate von 4.4% auf (8). Die Technik und postoperative Morbidität der Resektion der intestinalen TIE ist aktuell Gegenstand jeder Kongressveranstaltung zum Thema TIE. Prinzipiell stehen sich

„Shaving-Technik“, Disc-Resektion und Segmentresektion gegenüber. Im folgenden sollen nur die postoperativen Komplikationen der Darmchirurgie beleuchtet werden. Die „Shaving Technik“ wird in 0.03%-2.2% mit postoperativer Darmperforation und notwendig(9) er sekundärer Ileostomie assoziiert wobei die kumulative Gesamtrate an Darmkomplikationen mit 0.08% (n=4/4568 Patientinnen) angegeben wird (9); die Rate der rektovaginalen Fistelbildung zwischen 0%-2.6% (kumulative Gesamtrate 0.24%; n=13/5297 Patientinnen). Demgegenüber steht die Teilresektion oder „full thickness disc resection“ bei welcher entweder transanal oder endoskopisch mittels Stapler oder Excision/Naht ein rundliches Teilstück des Rectums entfernt wird. Die Disc-Resektion

NEUES VOM WEISSENSEE

weist eine kumulative Gesamtrate an Fistelbildung bzw. Leakage von 3.6% bei 372 Fällen auf mit Raten zwischen 0%-7.2%. Ähnlich werden die kumulativen Anastomoseninsuffizienzraten und Fistelraten bei Segmentresektion mit 3.9% bzw. 4.3% bei 3982 Patientinnen angegeben. Die Fallzahlen und Raten variieren jedoch stark zwischen 0%-4.8% bzw. 0%-18% (9). In einer vom Autor publizierten Serie von 102 Patientinnen mit nerven-gefäßsparender Segmentresektion betrug die Rate an Leakagen und rektovaginaler Fistelbildung 1.9% bzw. 0.9% (10).

Diagnostik

Möglichkeiten zur Diagnosestellung der Fistel oder Leakage bei operativer Behandlung der UTE stellen primär bildgebende Verfahren wie Zystografie nach partieller Zystektomie oder UNC; intravenöse Pyelografie mit Harnleiterdarstellung (IVP); die Computertomografie (CT) des Abdomens mit Darstellung der ableitenden Harnwege in einer Spätserie oder die Magnetresonanztomografie bzw. die Magnetresonanztomografie (MRT bzw. MRU) bei Verdacht auf Ureterfistel nach Ureterolyse oder Uretersegmentresektion dar. Im Gegensatz zum Austritt von Darminhalt in das Abdomen verläuft die urämische Peritonitis meist langsamer und klinisch weniger auffällig. Im Zuge der peritonealen Reizung können Abwehrspannung auftreten. Fieber und entsprechende Erhöhung der Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) werden früher oder später bei persistierendem Harnaustritt in das Abdomen manifest. Thermisch bedingte Läsionen treten typischerweise am Tag 4-8 postoperativ auf, während Nahtinsuffizienzen oder

frische Verletzungen des Ureters bereits wenige Stunden postoperativ eine peritonitische Reizung nach sich ziehen können.

Die Klinik der Anastomoseninsuffizienz nach darmchirurgischen Eingriffen beinhaltet Zeichen einer primär pelvinen, später abdominalen Peritonitis bis zum Bild des akuten Abdomens. In Frühstadien (Tag 2-5) kann Faeces-tingierte Drainageflüssigkeit (immer riechen!) und eine Erhöhung des CRP über 150-200 mg/dL, Tachykardie oder Arrhythmie sowie Ileuszeichen erste Verdachtsmomente erhärten, später weist die Patientin so gut wie immer Fieber, Abwehrschmerzen und Krankheitsgefühl auf. Auch hier korreliert die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Intervention mit der komplikations-assoziierten Morbidität und auch Mortalität. Die Association of Surgeons of Great Britain and Ireland weist in ihrem Konsensuspapier zur Diagnose und Behandlung der Anastomoseninsuffizienz treffend darauf hin „...it cannot be emphasised strongly enough that failure to make anticipated postoperative progress in any

patient with a colorectal anastomosis should, above all, raise the suspicion of anastomotic leakage“ (11). Im Zuge dessen hat sich die Anwendung der „septic six criteria“ bewährt (Abbildung 2). Bei Sepsis sollten mindestens 2 von 6 Kriterien vorhanden sein während das SIRS (systemic inflammatory response syndrome) sich durch alle 6 Kriterien kennzeichnet.

Bei Sepsis sollten mindestens 2 von 6 Kriterien vorhanden sein während das SIRS sich durch alle 6 Kriterien kennzeichnet.

Die transvaginalsonografische Darstellung des Anastomosenbereichs kann eine echoarm imponierende Flüssigkeitsansammlung aufweisen, ist jedoch wenig spezifisch. Das primär empfohlene

Verfahren zur Diagnose der Anastomoseninsuffizienz ist die Kontrastmittel-gestützte (oral oder rektal) Darstellung des Anastomosenbereichs. Eine lokale Ausbildung von Luftschnitten und/oder der Austritt von Kontrastmittel sind wegweisend. Es soll jedoch festgehalten werden dass die bildgebende Abklärung einer bereits klinisch auffälligen bzw. kranken Patientin die Revision der Komplikation auch oft unnötig verzögern kann und somit nicht zwingend an erster Stelle steht (11).

Die 6 Kriterien der Sepsis:

Temperatur	über 38,3 oder unter 36 Grad Celsius
Atemfrequenz	über 20/min
Herzfrequenz	über 90/min
Leukozytenanzahl	unter $4 \times 10^9/l$ oder über $12 \times 10^9/l$
„altered mental state“	ja/nein
Blutzucker (kein DM)	über 7.7 mmol/l

Abb. 2: Septic Six Kriterien

Interdisziplinäres Management früher Komplikationen

Es gilt prinzipiell: desdo früher desdo besser. Die folgenden Empfehlungen sind nur zum Teil Leitlinien-basiert da es zum Thema Komplikationsmanagement bei TIE-assoziierten Operationen nach Wissen der Autoren keine solchen gibt. Die Dursicht der bis dato publizierten Arbeiten und die Empfehlung der Autoren legen bei Leagagen nach partieller Zytektomie das weitere Belassen des Harnkatheters nahe, idealerweise bis zum spontanen Verschluss der Läsion. Ebenso wird bei Verletzung des Ureters in der Regel eine Schienung bzw. JJ Stent in den meisten Fällen ausreichen um die Ureterovaginal- oder Abdominalfistel spontan zu verschliessen. Die Dauer der Stentapplikation wird mit 6-8 Wochen angegeben. In Fällen einer frischen intraoperativen Verletzung des Ureters kann eine zusätzliche Übernähung des Defekts in Kombination mit einer Schienung erwogen werden. Bei ausgedehnten und langstreckigen Verletzungen des Ureters, Abriss oder persistierender Fistulierung nach intermittierender Schienung ist die UCN das Therapieverfahren der ersten Wahl. Besonders in solchen Situationen ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkologie und Urologie wesentlich.

Insuffiziente Heilung der Darmanastomose zieht so gut wie immer das Anlegen einer Ileostomie sowie die lokale Lavage nach sich. In seltenen Fällen können hämodynamisch stabile Patientinnen ohne Hinweis auf Sepsis oder SIRS konservativ mittels suffizienter Flüssigkeitsgabe, intravenöser Antibiotika und engmaschiger klinischer und labor-

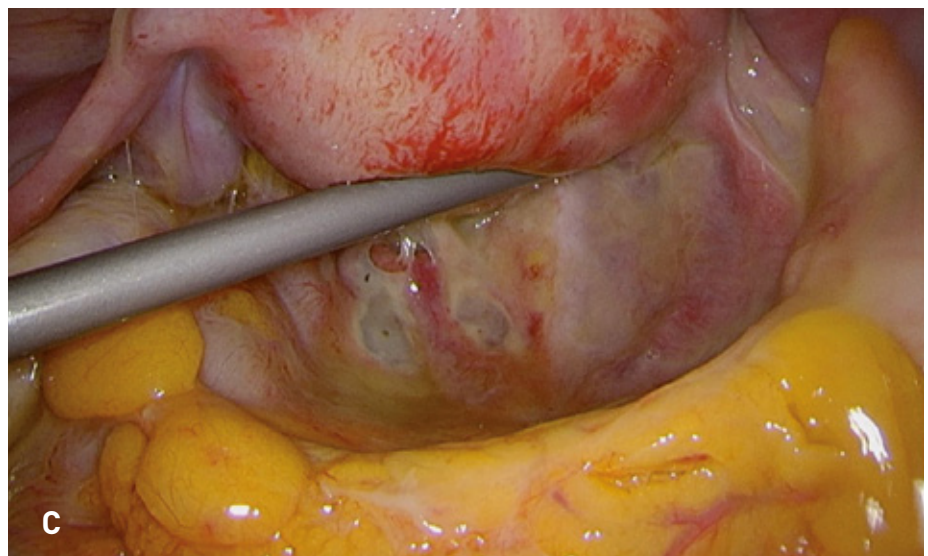
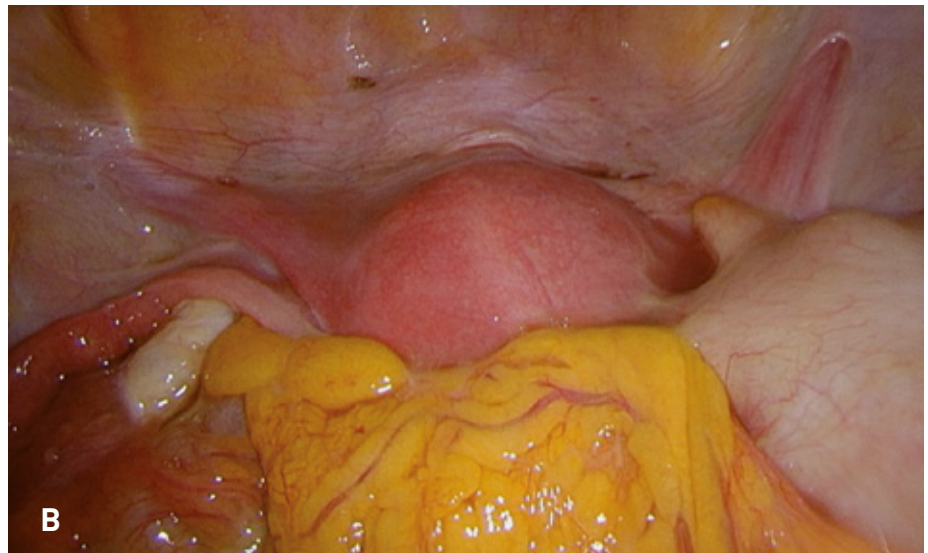
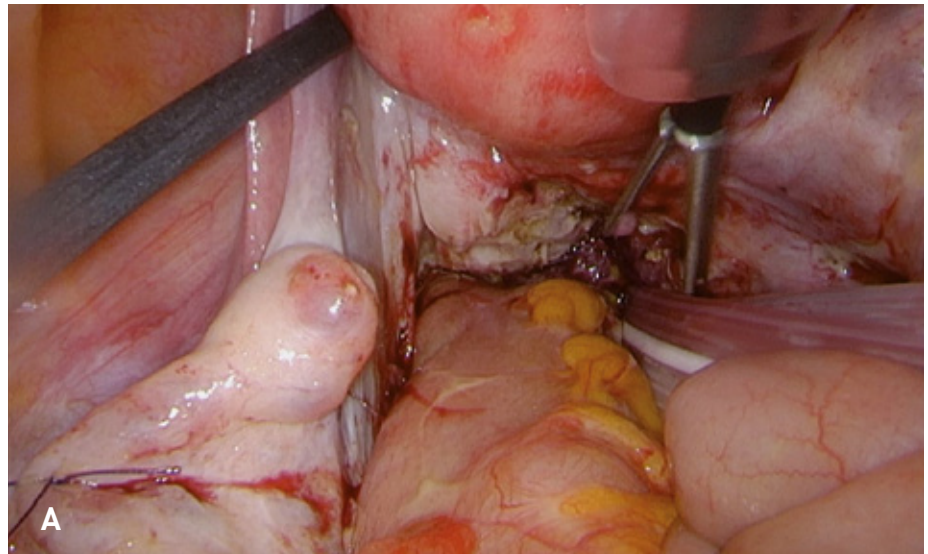


Abb. 3: A-C: Frühe Anastomoseninsuffizienz am Tag 3 nach nerven-gefässsparender tubulärer Rectumresektion (A,B) mit konsekutiver Lavage, Drainage und Stomaanlage (C).

chemischer Observanz behandelt werden (11). Klinisch weisen diese Patientinnen einen verzögerten Heilungsverlauf (Mobilisierung etc.), abdominale Abwehrspannung, möglicherweise Subileus, und mittelgradig erhöhte Entzündungsparameter auf. Die CT kann eine perianastomotische Flüssigkeitsansammlung ohne Kontrastmittelaustritt oder Lufteinschlüsse zeigen welche mit sogenannten Mikroinsuffizienzen und einer geringen lokal-entzündlichen Reaktion korrelieren. Eine selbstständige Heilung ist in diesen Fällen oft möglich, wobei der Übergang zur zunehmenden und interventionsnotwendigen Insuffizienz fließend sein kann. Die komplette Auflösung der Anastomose ist bei Patientinnen nach TIE sehr selten und wird öfter bei multimorbiden oder vorbestrahlten onkologischen Patientinnen zu sehen sein. Daher ist die nach Disc- oder Segmentresektion auftretende Anastomoseninsuffizienz nach TIE meist eine partielle Diskontinuität welche frühe Lavage und Anlage einer Ileostomie erfordert (Abbildung 3). Selten kann eine CT- oder TVS- gezielte Punktion und Drainage des Areals ausreichen, in ausgewählten Fällen jedoch erwogen werden. Eine Verschlechterung des Zustandsbildes nach versuchter konservativer Therapie oder versuchter Drainage soll jedoch immer die Re-Intervention, Lavage und falls noch nicht vorhanden Stomaanlage nach sich ziehen. An unserem Zentrum erfolgt die Rückoperation in der Regel nach 6 Wochen. Eine vorherige Darstellung des Anastomosenbereichs ist sinnvoll um seltene persistierende Leakagen auszuschliessen (Abbildung 4A). Eine Verlängerung des Intervalls auf weitere 4 Wochen führt

meist zum spontanen und vollständigen Verschluss des Anastomosenendefekts (Abbildung 4B). Eine funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit ist wesentliche Voraussetzung für das Management solcher Situationen.

Prävention von Komplikationen

Das Auftreten von Leakagen im Bereich der Anastomose nach kolorektalen Resektionen ist mit einer relevanten Morbidität aber auch Mortalität verbunden. Die Leakagerate für Anastomosen auf das mittlere und obere Rektumdritle liegt in der Literatur im einstelligen

Prozentbereich, steigt aber auf bis 19.0% bei Anastomosen die auf das untere Rektumdritle (innerhalb 6cm ab ano) angelegt werden (12),(11), wobei angemerkt werden muss dass sich die Mehrzahl der Studien auf Ergebnisse der Rectumkarzinomchirurgie beziehen. Da Patientinnen mit TIE meist jünger sind und selten Ko-Morbiditäten aufweisen ist die Interpretation der genannten Daten unter diesem Aspekt zu sehen. Trotzdem gilt nach Ansicht der Autoren selbiges auch für Rectumresektionen bei TIE – desdo tiefer die Anastomose, desdo höher das Risiko für Insuffizienz oder Fistelbildung, speziell bei gleichzeitiger Eröffnung der Vagina.

Im Bezug auf präventive Massnahmen konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass die Leakagerate durch eine präoperative orale Darmlavage in Kombination mit einer oralen antibiotischen Darmdekontamination (zumeist mit Aminoglykosiden) signifikant gesenkt werden konnte (11). Weiters scheint die Anzahl der Magazine welche zur Rektumdurchtrennung verwendet werden, Einfluss auf die Leakagerate zu haben. So konnte in zwei Studien nachgewiesen werden, dass bei Verwendung von drei oder mehr linearen Magazinen die Leakagerate sprunghaft (und signifikant) anstieg (13),(14). Ob durch die Verwendung der Indocyaningrün (ICG) Fluoroskopie das Auftreten einer Leakage durch eine intraoperative Kontrolle der Darm-Durchblutung verhindert werden kann, wird zurzeit untersucht. Immerhin führte eine derartige Durchblutungskontrolle in der PILLAR II – Studie in 7,9% der Operationen (11/139) zu einer Änderung des operativen Vor-



Abb. 4: A,B: Irrigoskopische Darstellung eines nach 6 Wochen post sekundärer Stomaanlage persistierenden Defekts der Anastomose (A; * IUD; ** Kontrastmittelaustritt) mit konsekutivem spontanem Verschluss nach 2 Wochen (B; * mögliche Defektheilung) mit unauffälliger Kontroll-Irrigoskopie (nicht abgebildet).

gehens sodass bei dieser Subgruppe keine Leakage beobachtet wurden, in der gesamten ICG-Kohorte in 1,4% der Fälle (2/139) (15). Die Frage ob eine transanale Drainage zur Druckentlastung der Anastomose die Rate an Leakage senken kann wird seit Jahren kontrovers diskutiert. In rezenten Studien wurde durch eine derartige Entlastung in der frühen postoperativen Phase eine signifikante Reduktion der Leakagerate beobachtet. Problematischerweise werden derartige Drainagen von den Patientinnen jedoch schlecht toleriert. Sollte es im Rahmen der intraoperativen Integritätsprobe der Anastomose zu einem Luftaustritt aus dem Anastomosenbereich kommen, ist laut einer aktuellen Untersuchung an 2360 Patienten von Mitchem et al. eine protektive Stomaanlage oder Anastomosen-Neuanlage zu empfehlen. Bei einer alleinigen Übernähung der intraoperativ detektierten Leakage kam es in 8,8% (6/68) der Fälle in weiterer Folge zu einer Leakage (16).

Schlussendlich stellt die Erfahrung und damit abhängige Fallzahl an ausgedehnten Interventionen einen möglichen Risikofaktor für Komplikationen dar. Die französische Arbeitsgruppe Endometriosechirurgie FRIENDS konnte in einer aktuellen Publikation klar zeigen dass eine „volume activity per year“ von mindestens 20 colorectalchirurgischen Eingriffen bei TIE pro Zentrum mit einer individuellen Fallzahl pro Operateur von mindestens 7-13 ausgedehnten Operationen/Jahr die

Mindestanzahl darstellt um eine akzeptable Komplikationsrate zu erzielen. Diese Empfehlungen decken sich mit unserer Erfahrung und einer Fallzahl von etwa 50 Rectumresektionen bei TIE pro Jahr (10).

Erfassung der Praxis der operativen Therapie der kolorektalen TIE und assoziierte Komplikationen – ein Projekt der AG Komplikationen der TIE Chirurgie der SEF

Die Arbeitsgruppe „Komplikationen der TIE Chirurgie“ unter Leitung der Autoren (G.H., M.B.) arbeitet an einer Erfassung der Praxis der Operationstechnik und Komplikationen der chirurgischen Therapie der kolorektalen TIE. Zu diesem Zweck sollen

Daten der Jahre 2017 und 2018 zu diesem Thema anonymisiert und digital erhoben werden. Ziel ist, den Ist-Zustand der interdisziplinären chirurgischen Praxis in der DACH Region (Deutschland, Österreich, Schweiz) wiederzugeben. Die AG ersucht alle Zentren um Teilnahme. Die

Excel-Datei-Vorlage für die Qualitätssicherung der AG Komplikationen der TIE Chirurgie finden sich in „Dropbox“. Fertig bearbeitete Excel-Tabellen können auch dort wieder abgespeichert werden.

Bei Dropbox handelt es sich um einen Cloud-Speicherplatz. Der Zugang erfolgt über den Internetbrowser über die Adresse www.dropbox.com/de. Es gibt auch App-Lösungen, beispielsweise für den Zugang über Smartphone.

Das Konto der AG Komplikationen TIE Chirurgie lautet komplikationTIE@b-ontheweb.de
Passwort: endometriose

In der Cloud liegt eine Excel-Tabelle „Komplikation-TIE-SEF“ für das zu evaluierende Jahr (2017, 2018) zum Download im Hauptordner, welche in einen Unterordner für die jährlichen Auswertungen abgespeichert wird. Zusätzlich werden Fragen zu klinischen Praxis gestellt welche für das zu evaluierende Jahr beantwortet werden sollen. Die Bezeichnung der ausgefüllten Tabellen ermöglicht eine Zuordnung zu den Jahren, nicht aber zum die Daten-liefernden Zentrum. So kann Anonymität sichergestellt werden. Die teilnehmenden Zentren werden jedoch ersucht eine Meldung der Teilnahme an den Vorstand (SEF) zu senden (Vorstand@endometriose-sef.de) um die teilnehmenden Zentren zu erfassen – und zu würdigen.

Zusammenfassung

Komplikationen bei ausgedehnten Operationen zur Behandlung der TIE sind in Abhängigkeit der Erfahrung und Fallzahl des interdisziplinären operativen Teams selten, können jedoch schwerwiegend sein. Der Schlüssel zur erfolgreichen und oft individuellen Behandlung solcher Komplikationen ist die frühzeitige Diagnose und rasche Intervention. Die mögliche Prävention von Komplikationen beinhaltet eine adäquate präoperative Diagnosestellung und Risikoeinschätzung in Kombination mit den erläuterten medikamentösen und chirurgischen Massnahmen.

KORRESPONDENZ:

Univ. Doz. Dr. Gernot Hudelist, MSc
Abteilung für Gynäkologie, Klinisch-Wissenschaftliches Endometriosezentrum
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien
1020 Wien, Johannes von Gott-Platz 1
e-mail: gernot_hudelist@yahoo.de

NEUES VOM WEISSENSEE

LITERATUR:

1. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol*. 2017;71(5):790-807.
2. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG*. 2011;118(3):285-91.
3. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
4. Vanhie A, Meuleman C, Tomassetti C, Timmerman D, D'Hoore A, Wolthuis A, et al. Consensus on Recording Deep Endometriosis Surgery: the CORDES statement. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1219-23.
5. Hudelist G, Tammaa, A., Aas-Eng, K., Kirchner, L., Fritzer, N., Nemeth, Z., Lamche, M. Outcome of transvaginal-sonography (TVS) – based minimal-invasive surgery for deep infiltrating endometriosis (DIE) of the ureter and urinary bladder. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(Suppl.1):45, OC 22.01.
6. Cavaco-Gomes J, Martinho M, Gilabert-Aguilar J, Gilabert-Estelles J. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;210:94-101.
7. Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terrone C, et al. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update*. 2018;24(6):710-30.
8. Ceccaroni M, Ceccarello M, Caleffi G, Clarizia R, Scarperi S, Pastorello M, et al. Total Laparoscopic Ureteroneocystostomy for Ureteral Endometriosis: A Single-Center Experience of 160 Consecutive Patients. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):78-86.
9. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril*. 2017;108(6):931-42.
10. Hudelist G, Aas-Eng MK, Birsan T, Berger F, Sevelde U, Kirchner L, et al. Pain and fertility outcomes of nerve-sparing, full-thickness disk or segmental bowel resection for deep infiltrating endometriosis-A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(12):1438-46.
11. Ireland AotSoGBa. PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL ANASTOMOTIC LEAKAGE. *Issues in professional practice* 2016; <https://www.acpgbi.org.uk/content/uploads/2016/03/management-of-colorectal-anastomtic-leakage.pdf>
12. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg*. 2009;208(2):269-78.
13. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(7):703-7.
14. Braunschmid T, Hartig N, Baumann L, Dauser B, Herbst F. Influence of multiple stapler firings for rectal division on colorectal anastomotic leak rate. *Surg Endosc*. 2017;31(12):5318-26.
15. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):82-92 e1.
16. Mitchem JB, Stafford C, Francone TD, Roberts PL, Schoetz DJ, Marcello PW, et al. What is the optimal management of an intra-operative air leak in a colorectal anastomosis? *Colorectal Dis*. 2018;20(2):039-045.



Gesundheitsökonomische Relevanz der Endometriose I. Brandes

Einleitung

Endometriose findet in der medizinischen Versorgung und in der Gesellschaft eine geringe Beachtung. Trotz zunehmender Informationen in den Medien ist der Kenntnisstand in der Bevölkerung dürftig und für professionellen Behandler stellt die Erkrankung weiterhin eine „Herausforderung“ dar (Grundström et al. 2016; van der Zanden und Nap 2016).

An dieser Stelle soll ein kurzer Einblick in die bisherigen Erkenntnisse zur ökonomischen Relevanz der Endometriose geben werden. Es wird kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben, insbesondere auch weil die vorliegenden Ergebnisse in einigen Bereichen noch diskussionswürdig sind.

Hintergrund

Der Gesundheitszustand der Bevölkerung ist ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Wirtschaft eines Landes. Das bedeutet, dass beeinträchtigte Gesundheit bzw. Krankheit eben nicht nur ein individuelles, sondern auch ein volkswirtschaftliches Problem ist. So ist fehlende Gesundheit nicht nur mit Kosten verbunden, sondern auch mit fehlender Produktivität. Daraus folgt, dass Gesundheit grundsätzlich zwei ökonomische Aspekte hat: zum einen sichert Gesundheit gesellschaftliches Humankapital als Voraussetzung für wirtschaftliche Produktivität, zum anderen sind mit der Gesundheit aber auch wachsende

Kosten der medizinischen Versorgung verbunden, die als Belastung für andere Bereiche der Volkswirtschaft und gesellschaftlicher Aktivitäten empfunden werden (vgl. Paola Testori Coggi, Generaldirektorin für Gesundheit und Verbraucherschutz in der EU-Kommission, European Health Forum Gastein 2013). Investitionen in Gesundheitsleistungen stehen immer in Konkurrenz zu Investitionen in anderen Gesellschaftsbereichen.

Die Aufgabe der Gesundheitsökonomie besteht darin, die zur Verfügung stehenden Mittel so einzusetzen, dass eine möglichst wirksame Gesundheitsversorgung gewährleistet werden kann. Dies erfolgt unter anderem mittels gesundheitsökonomischer Evaluationen. Die standardisierte Durchführung dieser Studien erfordert die Berücksichtigung verschiedener konzeptioneller und methodischer Aspekte. Die Auswahl der relevanten Kostenkomponenten leitet sich dabei ab aus der Studienhypothese und der jeweiligen Untersuchungsperspektive. Je nach Standpunkt werden unterschiedliche Ausgrenzungen vorgenommen. Grundsätzlich wird empfohlen, die Gesellschaftsperspektive einzunehmen, nur so wird der gesamte aus gesamtwirtschaftlicher Sicht relevante Ressourcenverzehr berücksichtigt (Greiner & Schöffski

2000). Um die gesamtwirtschaftliche Bedeutung von Krankheiten zu ermessen und transparent darzustellen, werden in Deutschland primär Krankheitskosten-Studien eingesetzt (Müller et al. 2018). Sie dienen als Basis für Allokationsentscheidungen und als Grundlage für weitere sozioökonomische Analysen. Ein wichtiger Aspekt dabei ist der Vergleich mit anderen Krankheitskostendaten.

Die Bestimmung und Definition der eingesetzten Kosten- und Nutzen-Größen ist nicht immer ganz eindeutig. Dabei erfolgt „keine Differenzierung nach einzelnen alternativen medizinischen Maßnahmen, sondern vielmehr werden direkte und indirekte Kosten für eine Krankheit als Ganzes evaluiert“ (Schöffski 2011).

Da im Gesundheitssektor die Preisbildung nicht über Angebot und Nachfrage bestimmt wird, können die Kosten

in der Regel nicht aus den Preisen abgeleitet werden. Daher wird aus Gesellschaftsperspektive auf Opportunitätskosten abgestellt, die den Wert eingesetzter Ressourcen aus dem Nutzen einer alternativen Verwendung ableiten (Krauth et al. 2005). Dieses Prinzip kommt im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation insbesondere bei der Bewertung indirekter Kosten zum Tragen. Die Kosten von Arbeitsunfähigkeitszeiten werden

Der Gesundheitszustand der Bevölkerung ist ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Wirtschaft eines Landes.

NEUES VOM WEISSENSEE

aus den Produktionsausfällen der Arbeitskraft ermittelt.

National wie international wurden einige Krankheitskostenstudien für die Endometriose durchgeführt. Allerdings weichen die Ergebnisse teilweise deutlich voneinander ab. Die Abweichungen können im Wesentlichen durch methodische Unterschiede (einbezogene Studienpopulation, Verfahren der Erhebung und Bewertung der Kostenparameter) erklärt werden.

Datengrundlage

Die Ergebnisse einiger ausgewählter Studienergebnisse, anhand derer eine Abschätzung der wahrscheinlichen Krankheitskosten für Deutschland möglich ist, werden in einer Übersicht dargestellt (Tabelle 1). Zunächst werden einige Basisinformationen zu der jeweiligen

Studienpopulation gegeben. Einschlusskriterium in allen Studien war die gesicherte Diagnose bzw. die Einweisungsdiagnose Endometriose.

Die **EVD-Studie** wurde in Zusammenarbeit mit der **Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V.** durchgeführt. Als Beilage der Mitgliederzeitschrift wurde ein 6-seitiger Patientenfragebogen im März 2003 an die Mitgliedsfrauen versendet. Diese stellen damit die potentiellen Studienteilnehmerinnen. Insgesamt wurden 1.250 Fragebögen versendet, von denen 479 ausgefüllt vorlagen.

Grundlage der **EVA-Studie** waren die Daten eines umfangreichen Patientenfragebogens, der bei Studieneintritt an insgesamt 192

Teilnehmerinnen an einer durch das BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) geförderten Studie zur Entwicklung und Implementation einer ambulanten Patientenschulung für Frauen mit Endometriose ausgegeben wurde. Die Teilnehmerinnen wurden über verschiedene Wege rekrutiert.

Bei der **CLOE-Studie** handelte sich um eine unizentrische retrospektive Querschnittserhebung von Endometriose-Patientinnen, die in den Jahren 2008 und 2009 in der Gynäkologie des Median-Klinikums Bad Salzuflen eine stationäre Rehabilitation erhalten hatten (Vollerhebung). Grundlage waren die dokumentierten Daten des ärztlichen Entlassungsberichtes sowie die Angaben der Patientinnen, die mittels Patientenfragebogen vor Aufnahme

Parameter	EVD-Studie	EVA-Studie	CLOE-Studie	EndoCost-Studie Deutschland	EndoCost-Studie gesamt
Auswertungsjahr	2005	2009	2010	2009	2009
Anzahl ausgewerteter Datensätze	479	192	356	157	905
Alter bei Auswertungsjahr	39,2 Jahre	39,1 Jahre	39 Jahre	39 Jahre	36 Jahre
Krankheitsdauer	6,8 Jahre	7,3 Jahre	6,9 Jahre	5,3 Jahre	6,4 Jahre
Diagnoseverzögerung	6,9 Jahre	7,7 Jahre	12,5 Jahre	7 Jahre	Keine Angabe
Rekrutierung	Beileger in Mitgliederzeitschrift	div. Zugangswege	Rehaklinik	Zwei Endometriosezentren	12 Endometriosezentren
Kostenparameter					
Ambulante Versorgung	102 €	281 €	113 €	572 €	513 €
Medikamentöse Versorgung	183 €	272 €	183 €	396 €	320 €
Stationäre Versorgung	2.055 €	2.388 €	690 €	480 €	2.042 €
Summe direkte Kosten	2.340 €	2.941 €	986 €	1.450 €	2.875 €
Arbeitsunfähigkeitszeiten	1.356 €	1.424 €	1.521 €	1.378 €	6.298 €
Erwerbsminderung, Erwerbsunfähigkeit	550 €	k.A.	k.A.	1.351 €	
Summe indirekte Kosten	1.906 €	1.424 €	1.521 €	2.729 €	
Gesamtkosten	4.246 €	4.365 €	2.507 €	4.177 €	9.173 €

Tabelle 1: Übersicht über wesentliche Parameter aus Endometriose-Studien

zur Rehabilitation erhoben wurden. Beides war in der Krankenakte enthalten. Darüber hinaus wurden weitere Daten zu Leistungsanspruchnahmen und zur Lebensqualität im Rahmen eines retrospektiven Patientenfragebogens erhoben. Insgesamt lagen auswertbare Daten von 356 Frauen vor.

Die **EndoCost-Studie** wurde in 10 europäischen und zwei US-amerikanischen Endometriose-Zentren durchgeführt. Für Deutschland wurden 157 Frauen mit gesicherter Diagnose eingeschlossen, die im Jahr 2008 eine Leistung in einem der beteiligten Endometriosezentren in Anspruch genommen hatten. Die Datenerfassung erfolgte mittels eines Patientenfragebogens, in dem retrospektiv verschiedene Parameter über unterschiedliche Zeiträume erhoben wurden sowie teilweise auf Daten der Krankenakten.

Trotz der unterschiedlichen Zugangswege zeigen die Ergebnisse über die Studien hinweg recht homogene Populationen. Auffällig ist das hohe Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Befragung. Es ist davon auszugehen, dass hier Frauen eingeschlossen wurden, die bereits seit einigen Jahren ihre Diagnose kannten. Diese Besonderheit ist dem Vorgehen der Rekrutierung geschuldet, da die freiwillige Studienteilnahme durch einen hohen Leidensdruck motiviert wird. Insofern ist auch davon auszugehen, dass die Studienpopulation durch

eine höhere Krankheitschwere gekennzeichnet ist. Diese Ergebnisse liegen jedoch, wie auch die Diagnoseverzögerung im Bundesdurchschnitt, allerdings etwas über dem internationalen Durchschnitt (Rogers et al. 2013).

Der Zugang zu den erkrankten Frauen bestimmt auch die Kostendaten. Diese werden im Folgenden für die einzelnen Kostenpositionen beschrieben. Die Studienergebnisse weisen erhebliche Unterschiede auf, die jedoch durch die methodischen Unterschiede erklärt werden können. Diese sind begründet in der jeweils zugrunde liegenden Zielgruppe, in der Erhebung der Kostenparameter sowie in der Bewertung der Mengenparameter. Soweit bekannt, werden die jeweiligen methodischen Vorgehensweisen kurz beschrieben.

Direkte Kosten

Im Rahmen der direkten Kosten sind die wirtschaftlichen Belastungen durch die ambulante und medikamentöse Versorgung eher von untergeordneter Bedeutung. Die vergleichsweise hohen Kosten der EndoCost Studie Deutschland sind – zumindest zum Teil – durch den hohen Anteil an Frauen, die im Studienzeitraum in Kinderwunschbehandlung waren, bedingt. Darüber hinaus wurden sehr umfassend weitere Leistungsanspruchnahmen wie Physiotherapie oder Homöopathie erhoben.

Die Kosten der stationären Aufenthalte (und hier insbesondere der Krankenhausaufenthalte) sind der

wichtigste Kostenparameter der direkten Kosten. Die erheblichen Abweichungen zwischen den Studien sind durch methodische Unterschiede zu erklären. Aufgrund der Rekrutierungswege werden überproportional häufig Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten vor Studieneintritt angegeben (EndoCost-Studie gesamt, EVD- und EVA-Studie). Daher erscheint eine anteilige Anrechnung aller stationären Aufenthalte im gesamten Verlauf der Erkrankung auf die Jahre seit Diagnosestellung sinnvoller (CLoE- und EndoCost-Studie Deutschland). Zusätzlich werden die Kosten der Krankenhausaufenthalte durch die Bewertung der erbrachten Leistungen beeinflusst. Neben der Berechnung auf Basis von Selbstkosten für die EVD-, EVA- und CLoE-Studie wurden auch DRGs als Bewertungsgrundlage (EndoCost-Studie) herangezogen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es hinsichtlich der „richtigen“ Vorgehensweise noch Abstimmungsbedarf besteht, insbesondere da international möglicherweise deutlich höhere Kosten für akutstationäre Aufenthalte angesetzt werden (vgl. z.B. (Gao et al. 2006) Zhao et al. 1998).

Anders als bei anderen chronischen Erkrankungen sind die Kosten der Rehabilitation aufgrund der vergleichsweise seltenen Inanspruchnahme zu vernachlässigen.

Unter Berücksichtigung der sehr unterschiedlichen Bewertungsansätzen liegt eine Abschätzung der Kosten für die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen pro Jahr pro Patientin bei ca. 1.000 € bis 3.000 €. Aufgrund der Relevanz

Die Kosten der stationären Aufenthalte (und hier insbesondere der Krankenhausaufenthalte) sind der wichtigste Kostenparameter der direkten Kosten.

NEUES VOM WEISSENSEE

der methodischen Einflüsse sollte entsprechend des Vorsichtsprinzips eher von einer Größenordnung von 1.000 € bis 1.500 € pro Jahr pro Fall ausgegangen werden, um eine Überschätzung zu vermeiden.

Indirekte Kosten

Hinzu kommen die monetär bewerteten Leistungsminderungen. Diese setzen sich zusammen aus Arbeitsausfallzeiten wie Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsminderung, Erwerbsunfähigkeit und ggfs. vorzeitiger Tod. Während die monetäre Bewertung dieser Parameter in allen hier vorgestellten Studien kaum methodische Abweichungen ausweist, wurden die einzelnen Parameter in unterschiedlichem Umfang einbezogen. Die Kosten der Arbeitsunfähigkeit wurden für alle hier vorgestellten Studien ermittelt. Hierzu zählen neben den Kosten aus Krankmeldungen mittels Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung auch die kurzfristigen Fehlzeiten ohne AU-Bescheinigung durch den Arzt („Absentismus“). Die Kosten

für Erwerbsminderung und -unfähigkeit wurden nur für die EVD- und die EndoCost-Studie erhoben. Der deutliche Kostenunterschied resultiert daraus, dass in Letzterer neben der durch Rentenbezug gedeckten

Erwerbsminderung noch zusätzlich nach unbezahlter Reduzierung der Arbeitszeit gefragt wurde. Zusätzlich wurden in der EndoCost-Studie zwei Aspekte des Präsentismus erhoben:

- die Frauen gehen trotz Beschwerden zur Arbeit,
- die Frauen steuern den Zyklus, sodass die Beschwerden am Wochenende auftreten.

Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die gut 2.700 € der EndoCost-Studie Deutschland aufgrund der Vollständigkeit der Datenerfassung die Realität am besten abbilden. Insgesamt ist daher von Gesamtkosten in Höhe von 3.700 € bis 4.200 € pro Jahr pro Patientin auszugehen.

Gesamtgesellschaftliche Belastung

Eine Hochrechnung der jährlichen Kosten auf die Gesamtgesellschaft ist schwierig, da die Datenlage zur Epidemiologie der Endometriose national wie international begrenzt und zudem wenig belastbar ist. Eine sehr vorsichtige Abschätzung auf Basis einer Prävalenz von 1% der Frauen in Deutschland im Alter von 15 bis 59 Jahren aus Krankenversicherungsdaten (Abbas et al. 2012; Morassutto et al. 2016; Eisenberg et al. 2018)¹ ergibt eine gesamtgesellschaftliche Belastung in Höhe von knapp einer Milliarde EURO für Deutschland pro Jahr.

Insofern konnte bestätigt werden, dass die Endometriose mit volkswirtschaftlich relevanten Kosten einhergeht. Dabei sind die indirekten Kosten die eigentlichen Kostentreiber und übersteigen die direkten Kosten über den gesamten Krankheitsverlauf. Ein großer Anteil der Kosten fällt demzufolge nicht direkt bei den gesetzlichen Krankenkassen an, sondern betrifft andere Kostenträger wie Arbeitgeber oder

Betroffene. Das führt möglicherweise zu einer Unterschätzung der gesellschaftlichen Relevanz der Erkrankung im Gesundheitssystem.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass es sich um eine Gruppe junger Frauen handelt. Die Folgen der Erkrankung für die berufliche Entwicklung sind bislang nicht erforscht. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass verlängerte Ausbildungszeiten und verpasste oder nicht wahrgenommene Karrierechancen

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass es sich um eine Gruppe junger Frauen handelt.

zumindest von Frauen mit höherer Krankheitschwere realisiert werden. Hinsichtlich der durch die Studien hinlänglich belegten verringerten Produktivität ist zu berücksichtigen, dass

dieser Zustand zumindest bei einem Teil der Frauen über einen sehr langen Zeitraum andauert.

Limitationen

Die hier vorgestellten Ergebnisse unterliegen verschiedenen Beschränkungen und sind als erste Annäherung zu verstehen. Insbesondere methodische Aspekte beeinflussen die Aussagen und können sowohl zu einer Überschätzung wie auch zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Relevanz der Endometriose führen. Ein ungelöstes Problem ist der schwierige Zugang zu einer repräsentativen Studienpopulation. Die Rekrutierung von Frauen in gynäkologischen Praxen gelingt nicht, sodass die erkrankten Frauen in Endometriose-Zentren und/oder großen Kliniken angesprochen werden. Damit einher geht die Möglichkeit einer Überschätzung der Leistungsansprüchen aufgrund der Krankheitschwere

¹Siehe dazu auch den Kommentar von Goodman und Franasiak (Goodman und Franasiak 2018)

NEUES VOM WEISSENSEE

und der akuten Erkrankungsphase. Verschiedene Aspekte legen jedoch auch eine Unterschätzung nahe. So wird von einer hohen Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Frauen ausgegangen. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf häufige Fehldiagnosen insbesondere im ambulanten Bereich, was ebenfalls zu einer Unterschätzung der Prävalenz führt. Eine mögliche Unterschätzung der Kosten kann des Weiteren durch Erinnerungslücken bei den befragten Frauen bedingt sein aber auch durch eine möglicherweise bestehende inadäquate Vergütung. Zudem fehlen Informationen zu den Kosten der Dia-

gnoseverzögerung, verlängerten Ausbildungszeiten und verpassten Karrierechancen.

Aus ökonomischer Sicht muss insbesondere darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine Gruppe junger Frauen handelt, die teilweise über einen sehr langen Zeitraum durch eine verminderte Leistungsfähigkeit im privaten und beruflichen Bereich beeinträchtigt sind. Insofern wäre auch eine Abschätzung der Kosten über den gesamten Krankheitsverlauf wichtig. Eine erste Berechnung der Lebenszeitkosten auf Basis der Daten der CLoE-Studie hat Kosten in Höhe

von rund 50.000 € pro Patientin für den gesamten Krankheitsverlauf ergeben. Bei Annahme einer Lebenszeitprävalenz von 5% entstehen für die Gesellschaft Kosten in Höhe von rund 60 Milliarden EURO und bei 10% in Höhe von rund 120 Milliarden EURO. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass der Erkrankung eine höhere Aufmerksamkeit zukommen sollte.

ANSCHRIFT DER VERFASSERIN:

Frau Dr. PH Iris Brandes, Dipl. Kffr., MPH,
Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung Medizinische
Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1, 30623 Hannover

LITERATUR:

Abbas, Sascha; Ihle, Peter; Köster, Ingrid; Schubert, Ingrid (2012): Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 160 (1), S. 79–83. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.041.

Eisenberg, V. H.; Weil, C.; Chodick, G.; Shalev, V. (2018): Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. In: *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 125 (1), S. 55–62. DOI: 10.1111/1471-0528.14711.

Gao, Xin; Outley, Jackie; Botteman, Marc; Spalding, James; Simon, James A.; Pashos, Chris L. (2006): Economic burden of endometriosis. In: *Fertility and sterility* 86 (6), S. 1561–1572. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.015.

Goodman, L. R.; Franasiak, J. M. (2018): Efforts to redefine endometriosis prevalence in low-risk patients. In: *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 125 (1), S. 63. DOI: 10.1111/1471-0528.14701.

Grundström, Hanna; Kjølhed, Preben; Berterö, Carina; Alehagen, Siw (2016): „A challenge“ – healthcare professionals’ experiences when meeting women with symptoms that might indicate endometriosis. In: *Sexual & reproductive healthcare: official journal of the Swedish Association of Midwives* 7, S. 65–69. DOI: 10.1016/j.srhc.2015.11.003.

Morassutto, Caterina; Monasta, Lorenzo; Ricci, Giuseppe; Barbone, Fabio; Ronfani, Luca (2016): Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. In: *PloS one* 11 (4), e0154227. DOI: 10.1371/journal.pone.0154227.

Müller, Dirk; Stock, Stephanie; Dintsios, Charalabos-Markos; Chernyak, Nadja; Gerber-Grote, Andreas; Gloede, Tristan Daniel et al. (2018): Checkliste zur Erstellung und Bewertung von Krankheitskostenstudien. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 80 (8-09), S. 744–753. DOI: 10.1055/s-0042-124664.

Rogers, Peter A. W.; D’Hooghe, Thomas M.; Fazleabas, Asgerally; Giudice, Linda C.; Montgomery, Grant W.; Petraglia, Felice; Taylor, Robert N. (2013): Defining future directions for endometriosis research: workshop report from

the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. In: *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 20 (5), S. 483–499. DOI: 10.1177/1933719113477495.

Schöffski, Oliver (2011): Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Oliver Schöffski (Hg.): *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 4. überarb. Aufl. Berlin: Springer, S. 43–70.

van der Zanden, Moniek; Nap, Annemiek W. (2016): Knowledge of, and treatment strategies for, endometriosis among general practitioners. In: *Reproductive biomedicine online* 32 (5), S. 527–531. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.02.003.

Zhao, Sean Z., Wong, Josephine M., Davis, Mary Beth, Gersh, Gail E., Johnsen Kenneth E. (1998) The Cost of Inpatient Endometriosis Treatment: An Analysis Based on the Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample. *The American Journal of Managed Care* 8 (4), S. 1127–1134.

QS ENDO Pilot – Step 2 des QS ENDO Projektes

Eine Studie der Stiftung Endometrioseforschung (SEF) zur Realität der Versorgungsqualität von Patientinnen mit Endometriose in Deutschland, Österreich und der Schweiz

F. Zeppernick, M. Zeppernick und I. Meinhold für die AG QS-ENDO der SEF*.

*Mitglieder der AG-QS-ENDO:

D. Barisic, A. Boosz, S. Bornemann, I. Brandes, K. Bühler, G. Fischerlehner, N. Grübling, L. Holtmann, E. Janschek, J. Keckstein, B. Krämer, I. Meinhold-Heerlein, F. Oehmke, P. Oppelt, R. Rothmund, D. Salehin, CM. Scheible, M. Schempershofe, K.-W. Schweppe, M. Sillem, V. Seifert-Klauss, O. Shebl, S. Vingerhagen, Pethick, P. Widschwendter, P. Wimberger, M. Wölfler, F. Zeppernick, M. Zeppernick

1. Problemstellung:

Die Initiative des QS ENDO Projektes wurde mit der Zielsetzung begonnen, fundierte Daten zur aktuellen Versorgungssituation, Diagnostik und Therapie der Endometriose zu erheben. Dabei sollen entsprechende Qualitätsindikatoren für die Diagnostik und Therapie generiert werden. Das Projekt soll letztlich dazu beitragen, die Versorgungsqualität für Patientinnen mit Endometriose zu verbessern.

In der ersten Phase der Studie (QS ENDO Real) wurden in einer Abfrage an allen Frauenkliniken der DACH-Region (Deutschland, Österreich, Schweiz) anhand eines Fragebogens Angaben zur Versorgungssituation, Diagnostik und Therapie erhoben. Knapp 30 Prozent (296 von 1014 angeschriebenen Zentren) haben an der Erhebung teilgenommen. Dabei zeigte sich, dass der Großteil

Dabei zeigte sich, dass der Großteil der Patientinnen mit Endometriose in nicht SEF-zertifizierten Zentren behandelt wird.

(60.2%) der Patientinnen mit Endometriose in nicht SEF-zertifizierten Zentren behandelt wird. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass mehrere der in internationalen Leitlinien als Goldstandard geforderten Maßnahmen nur bei einem Teil der Patientinnen durchgeführt werden.

2. Vorgehen:

Inzwischen ist die zweite Phase der Studie (QS ENDO Pilot) ebenfalls abgeschlossen. Hierbei wurden retrospektiv Daten von konsekutiven Primärfällen in einem definierten Zeitraum anhand der Patientendokumentation in 44 Zentren erhoben. Dabei wurden zu-

nächst die Daten von in Stufe II und Stufe III Zentren behandelten Patientinnen abgefragt. Neben 38 Zentren aus Deutschland fließen Daten von jeweils 3 Zentren aus Österreich und der Schweiz in die Analyse ein (Abb. 1). Insgesamt konnten Daten zu 443 behandelten Primärfällen ausgewertet werden. Die entsprechende Publikation wird aktuell vorbereitet.

Bei knapp einem Viertel der Patientinnen werden nur drei und weniger der zu empfehlenden definierten fünf Diagnostikschritte durchgeführt.

3. Ergebnisse und Konsequenzen

Ergebnisse aus der ersten Phase QS ENDO Real spiegeln sich in den Ergebnissen von QS ENDO Pilot wider. In QS ENDO Real wurden bei der Bewertung der unterschiedlichen Diagnostikschritte die SpekulumEinstellung, bimanuelle Palpation und die transvaginale Sonographie von nahezu allen Zentren als wünschenswert oder unbedingt erforderlich beurteilt, während die rektale Untersuchung von 65.6% und die Nierenultraschalluntersuchung von 49.7% der Teilnehmer als unbedingt erforderliche Untersuchung bewertet wurden.

Bei der Auswertung in QS ENDO Pilot anhand der 443 Patientendokumentationen zeigt sich, dass einerseits die SpekulumEinstellung (100%), transvaginale Sonographie (99.5%) und bimanuelle Palpation (98.4%) nahezu immer erfolgen, während andererseits eine rektale Untersuchung (55.1%) und Nierenultraschalluntersuchung (56.9%) in über 40% der Fälle nicht durchgeführt, bzw. dokumentiert wurden (Abb. 2). Bei knapp einem Viertel (24.7%) der Patientinnen werden nur drei und weniger der zu

NEUES VOM WEISSENSEE

empfehlenden definierten fünf Diagnostikschritte durchgeführt. Dies zeigt, dass selbst in spezialisierten Zentren im klinischen Alltag nicht die vollständige Diagnostik in jedem Fall gelingt.

Im Rahmen der dritten Phase des Projektes (QS ENDO Study) sollen die Daten von Patientinnen an allen deutschsprachigen Kliniken erhoben werden. Wenn man bedenkt, dass die Mehrheit aller Patientinnen in nicht-zertifizierten Zentren be-

handelt werden, sollten diese Daten der Ausgangspunkt dafür sein, Stärken, aber auch etwaige Defizite bei der Behandlung aufzuzeigen und Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgungsqualität zu entwickeln und einzuleiten. Insofern sollten entsprechende Anstrengungen bei der Fort- und Weiterbildung insbesondere auch die nicht-zertifizierten Kliniken erreichen, um eine noch bessere Versorgungsqualität bei der Behandlung von Endometriosepatientinnen zu bewirken.

ANSCHRIFT DES VERFASSERS:

Dr. med. F. Zeppernick
Oberarzt an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Gießen und Marburg- Standort Gießen,
Klinikstraße 33, 35392 Gießen

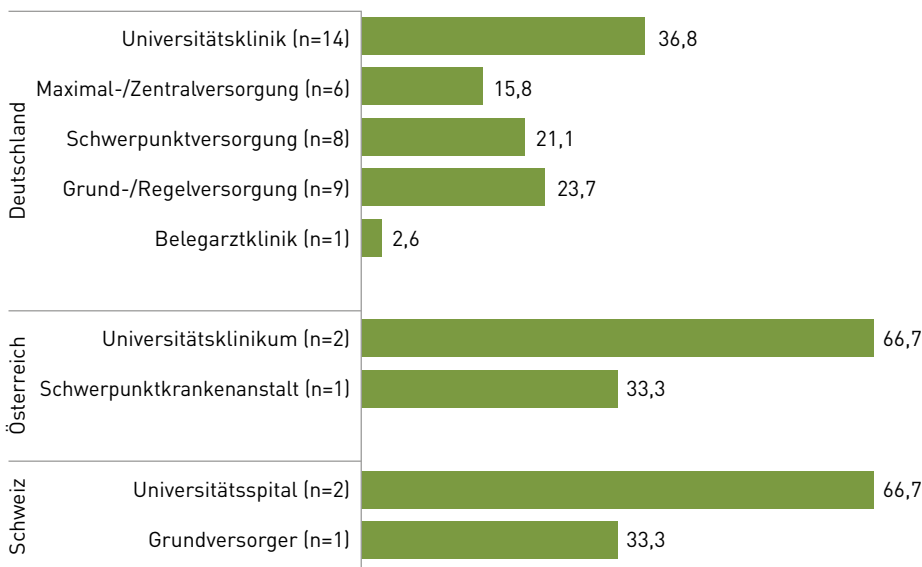


Abb. 1: Teilnehmerverteilung nach Versorgungsstufe (Selbstangabe) /Angaben in %

n = 44 teilnehmende Zentren

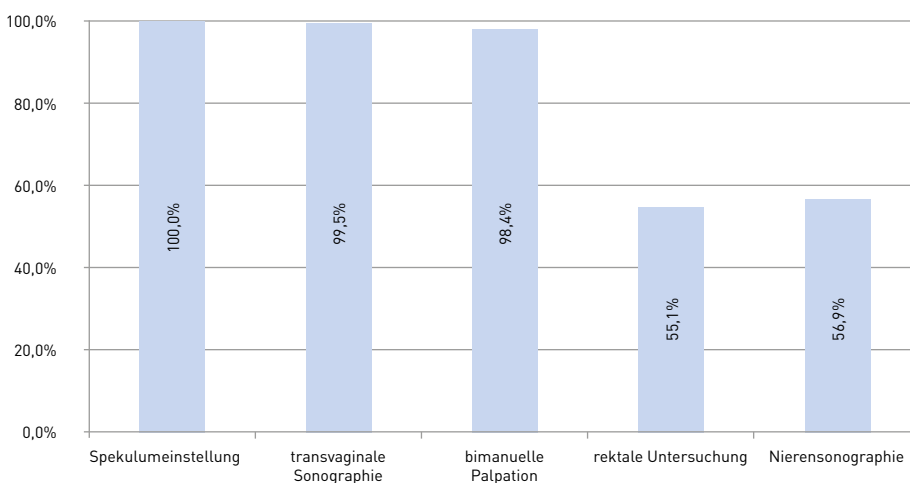


Abb. 2: Durchgeführte und dokumentierte Untersuchungen



Maligne Entartung einer tief infiltrierenden Endometriose unter Langzeittherapie

P. Drazic*, J. Woziwodzki+, R. Schutz*, K.-W. Schweppe**

*Ammerland Klinik GmbH, Endometriosezentrum

+Pathologisches Institut Aurich-Westerstede;
Akademisches Lehrkrankenhaus der MHH
Hannover; Lange Straße 38 / D-26655 Westerstede

**Stiftung Endometriose-Forschung

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige proliferative Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter, wobei die Datenlage zur Progression dürrtig ist (1) und sich auf Tiermodelle und laparoskopische Befunde bei Patientinnen stürzt. Sie ist grundsätzlich benigne, weist aber mit Progression, Neoangiogenese, Invasion und Organdestruktion auch Eigenschaften auf, die maligne Prozesse charakterisieren. Die maligne Entartung peritonealer und ovarieller Endometriose beschrieb erstmals Sampson und stellte noch heute gültige Kriterien auf, um eine maligne Entartung der Endometriose histologisch zu beweisen (2,3).

Neben den genitalen Manifestationen findet sich in bis zu 30 % auch ein extragenitaler Endometriosebefall. Bei diesem handelt es sich vor allem um Darm- und Blasenendometriosen, während andere Lokalisationen wie Lunge, Lymphknoten, Haut usw. sehr selten sind. Die maligne Entartung einer extragenitalen Endometriose ist mit einem Risiko von bis zu ca. 1 % (s. dazu 4) ein sehr

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige proliferative Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter, wobei die Datenlage zur Progression dürrtig ist.

seltenes Ereignis; drei eigene Fälle wurden publiziert (5).

Der hier vorgestellte Fall einer malignen Entartung einer primär benignen tief infiltrierenden Endometriose wirft die Frage auf, ob unter hormoneller Suppressionstherapie Proliferation und maligne Entartung auftreten können.

Kasuistik:

Eine 41-jährige Patientin wurde wegen der Progression einer seit 11 Jahren bekannten und histologisch gesicherten Endometriose in unser Endometriose-Zentrum eingewiesen. Zum Progress kam es trotz kontinuierlicher endokriner Suppressionstherapie. Neben zunehmenden Bauchschmerzen (VAS 6) mit Ausstrahlung in den Analbereich litt die Patientin unter beidseitigem Nierenstau und reduziertem Allgemeinzustand. Im Alter von 30 Jahren war wegen Dysmenorrhö, Dysdefäkation und Kinderwunsch in domo eine Ovarialzystenausschälung, Rektummobilisation und histologische Sicherung der tief infiltrierenden Rektumendometriose durchgeführt worden. Eine Sanierung erfolgte nicht, da intraoperativ der Situs wegen ENZIAN B3C3 bis 4 cm abanal reichend so einge-

schätzt wurde, dass ein endständiger anus praeter notwendig wäre. Dies erschien wegen des Alters der Patientin und des Kinderwunsches inakzeptabel. Das Einholen von Zweitmeinungen in 3 weiteren Kliniken bzw. Endometriosezentren bestätigte unsere Einschätzung.

Eine endokrine Therapie erfolgte postoperativ zunächst kontinuierlich und nach 3 Jahren intermittierend mit GnRH-Analoga in Depotform. Eine Add-back Medikation (Östrogen.-Gestagen-Kombination oder auch Tibolon)

wurde nur gelegentlich zusätzlich gegeben.

Die präoperative Diagnostik zeigte einen Nierenstau bds. (Abb. 1) mit akutem postrenalem Nierenversagen, was sofortiges Anlegen von DJ-Schienen bds. Erforderte. Auffälliges Labor: Kreatinin: 10 mg/dl; Hb: 9,8g/dl; CA-125: 70 U/ml; aber Osteodensitometrie unauffällig trotz langjähriger Suppression mit GnRH-Analoga ohne konsequente Add-back-Gabe. Die Bildgebung (Abb. 2) - vaginale Sonographie, CT, MRT, Koloskopie mit PE - bestätigte den Verdacht der Aufnahmediagnose: TIE Rektum ENZIAN A3B3C3FA. Es erfolgte eine operative Laparoskopie (Abb. 3) mit Umstieg auf Längslaparotomie mit Hysterektomie, Adnexektomie, Ureterolyse

Die maligne Entartung einer extragenitalen Endometriose ist mit einem Risiko von bis zu ca. 1 % ein sehr seltenes Ereignis.

DER INTERESSANTE FALL

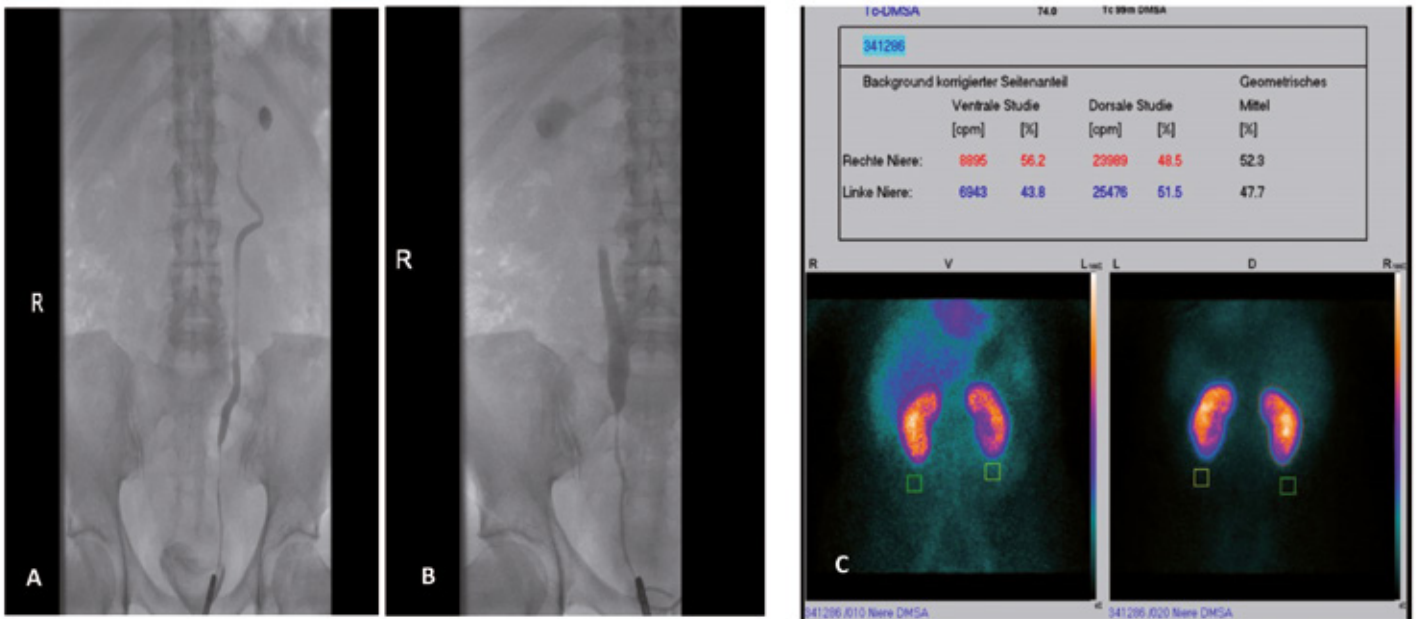


Abb. 1: Urogramm mit Ureterstenose links(A) und rechts (B) / Abb. 1C Nierenzintigraphie mit ca. 50% Funktionseinschränkung bds.

bds. (Dekompression), ausgedehnte Resektion der Vagina, des Septum rektovaginale, der Parametrium bds. und der Lig. sacrouterina bds., eine tiefe Rektumresektion mit Anastomose (4 cm abanal) und protektivem Ileostoma wurde durchgeführt sowie ein haselnussgroßer Magentumor entfernt.

Die Histologie der Operationspräparate (Abb. 4) ergab ein endometriose-assoziiertes Adenokarzinom, endometroid, schlecht differenziert (Typ 2), Tumorgöße etwa 50mm, auf dem Boden einer proliferierenden, teilweise atypischen Endometriose betont im Mesorektum und am Übergang zum Uterus und zur Vagina mit diskontinuierlicher Infiltration und ausgeprägter begleitender Fibrose mit Übergreifen auf die Rektum-, Uterus- und Scheidenhinterwand (pT2b (Klassifikation analog zu adnexalem Tumor) G3, R0 sowie ein seröses Cystadenofibrom des li. Ovars und GIST des Magens. Nachbehandlung durch Carboplatin/Paclitaxel ohne Avastin. Vier Wochen postoperativ kam es zur

Lungenarterienembolie bei tiefer venöser Thrombose im Bereich der Leisten und Oberschenkel bds. und Auftreten des Syndroms der Heparin induzierten Thrombozytopenie. Nach 8 Monaten bei komplikationsbedingt verzögerter und unvoll-

ständiger Chemotherapie (wegen starken neurologischen Nebenwirkungen) wurde ein Karzinomrezidiv im Rektum sowie osteoplastische ossäre Metastasierung festgestellt. Daraufhin Empfehlung zur heimatnahen onkologische Systemtherapie.

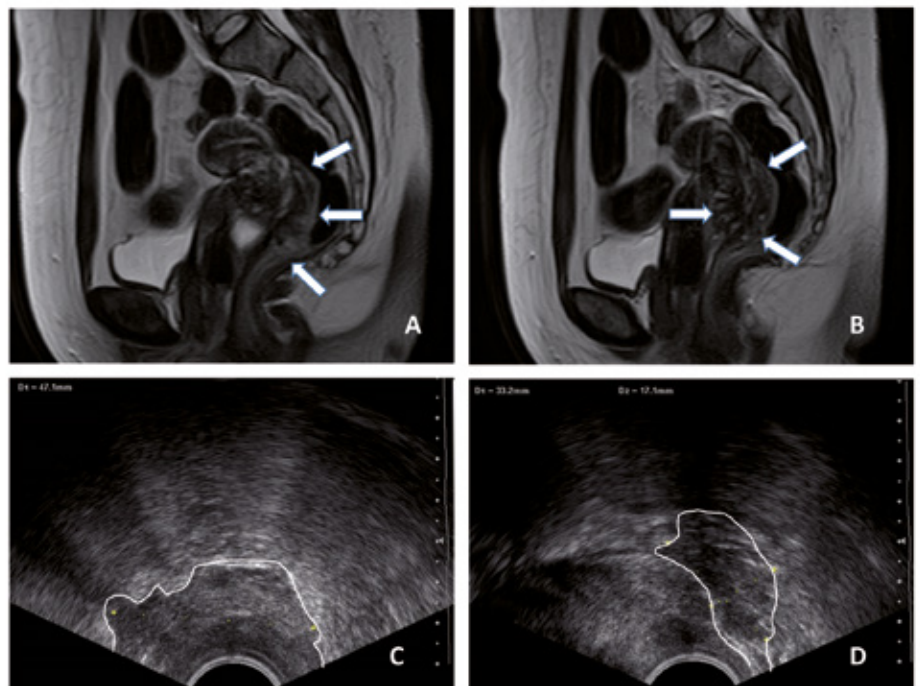


Abb. 2: A und B: Sagittalschnitte zeigen im MRT die Ausmaße des Tumors (Pfeile) C und D: Darstellung des retrozervikalen Befundes (weiß umrandet) durch Vaginalsonographie (Durchmesser 47,1 x 33,7 x 17,1 mm)

DER INTERESSANTE FALL

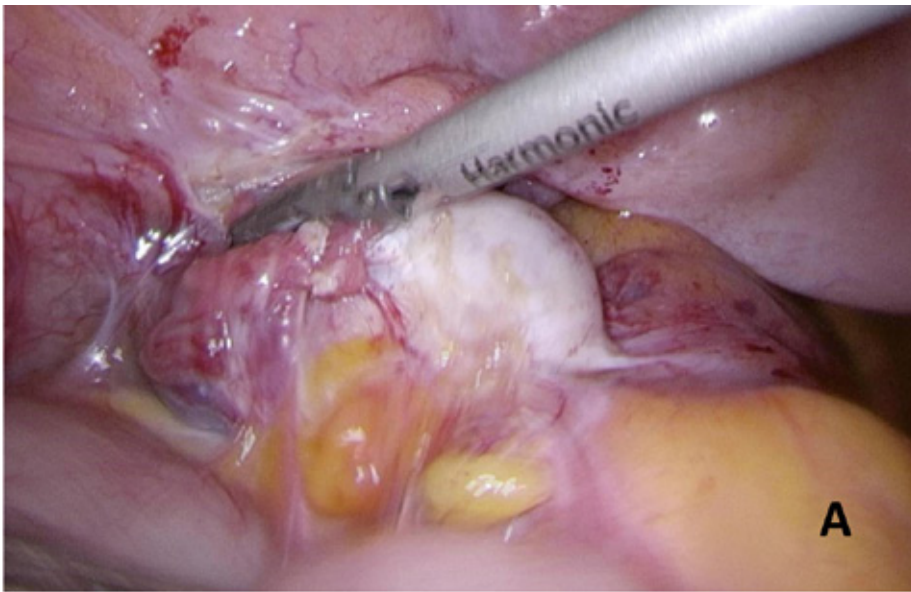


Abb. 3: Der Situs per Laparoskopie nach Ovariolyse li. (A) zeigt den eigentlichen retrozervikalen Befund ohne Freipräparation nicht (B).

Schlussfolgerung:

Trotz der Seltenheit muss bei Progression einer tiefinfiltrierenden Endometriose auch unter Suppression bei einer pre-, Peri- oder postmenopausalen Patientin immer an die Möglichkeit einer malignen Transformation gedacht werden. Wie sich in unserem Beispiel zeigte sind die präoperativen bildgebende Verfahren und biochemischen Untersuchungen für die interdisziplinäre

Operationsplanung sinnvoll, aber letztlich ist die klinische und auch intraoperative Verdachtsdiagnose nur durch die histologische Untersuchung zu bestätigen. Es geht darum bei prämenopausalen Endometriosefällen den Pathologen zu sensibilisieren, nach einer atypischen Endometriose und deren maligner Transformation gezielt zu suchen.

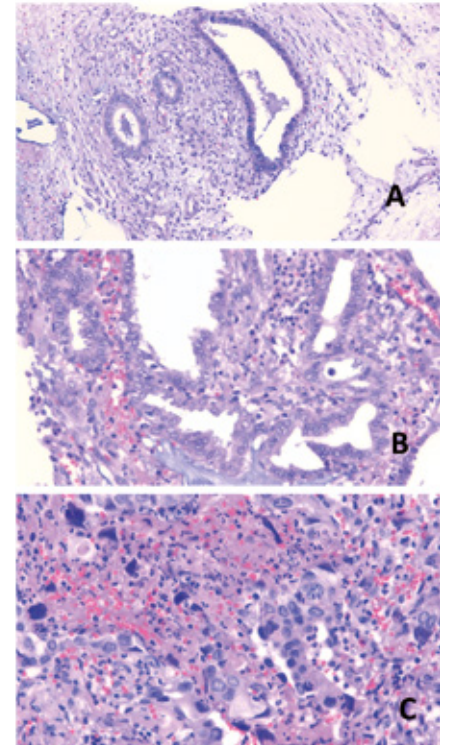


Abb. 4: Schnitte aus unterschiedlichen Anteilen des endometriose-assoziiertes Karzinoms zeigen proliferierende, atypische Endometrioseherde (A) mit zunehmender karzinomatöser Entartung (B) bis hin zum endometrioiden, schlecht differenzierten endometrioidem Adenokarzinom (C).

LITERATUR:

1. Savaris, R.F., Nichols, h., Lessey, B. Endometriosis and the enigmatic question of progression. JEPPD, 6 (2014) 121- 126
2. Sampson JA. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity and their relation to certain ovarian tumors. Surg Gynec Obst 1924; 38: 287-311
3. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg 1925; 10: 1-72
4. Yantiss RK, Clement PB, Young R. Neoplastic and pre-neoplastic changes in gastrointestinal endometriosis: a study of 17 cases. Am J Surg Pathol 24; 2000: 513-524
5. Schutz, R. Woziwodzki, J. Schweppe, K.-W. Diagnostics and Therapy of Malignant (Degenerate) Colon Endometriosis. Geburtsh. Frauenheilk, 2016; 76: 417-422

Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated?

P. Vercellini, P. Vigano, L. Buggio, S. Makieva, G. Scarfone, F. Milena Cribiù, F. Parazzini, E. Somigliana

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 51 (2018) 151-168 <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.017>
Zusammengefasst und kommentiert von
K.-W. Schweppe

Basierend auf einer umfangreichen Literaturstudie (92 Literaturstellen) nehmen die Autoren in diesem Review Stellung, welche Vorgehensweise Frauen mit abgeschlossener Familienplanung in der Prämenopause empfohlen werden soll, wenn ein Endometriom entdeckt wird. Das Resümee:

Frauen mit Endometriose haben ein erhöhtes Lebenszeitrisiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken von 1,4 bis 1,9%, besonders, wenn über lange Zeit unbehandelte Endometriome vorliegen. Das Risiko für Klarzellkarzinome ist verdreifacht und für endometroide Karzinome verdoppelt. Atypische Endometriose, die in bis zu 3% in der Wand von operierten Endometriome gefunden wird ist offensichtlich als Präkursorläsion die Zwischenstufe vom einfachen Endometriom zum Klarzell- oder Endometroidem Karzinom. Die langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva geht einher mit einer Risikoreduktion für Ovarialkarzinome; dies gilt auch in starkem Maß für Endometriosepatientinnen. Klinische Kon-

Frauen mit Endometriose haben ein erhöhtes Lebenszeitrisiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

trolle mit oder ohne Gestagengabe sowie operative Entfernung muss mit prämenopausalen Frauen besprochen werden, wenn kleine, einfache Endometriome entdeckt werden. In vielen Fällen von perimenopausalen Frauen mit einer Endometrioseanamnese aber ohne Endometrioma scheint eine klinische und bildgebende Kontrollen an Stelle von Risikoreduktion durch bilaterale

Salpingo-Oophorektomie vertretbar zu sein. Frauen mit erhöhtem Risiko scheinen von der prophylaktischen Operation zu profitieren, allerdings ist die Evidenz dafür nicht eindeutig. Individuelle Risikoanalyse und Beratung sind notwendig, um die im Einzelfall richtige Entscheidung zu treffen. Ein generelles Screening perimenopausaler Frauen, um asymptomatische Endometriome zu entdecken, wird wahrscheinlich die erkrankungsspezifische Mortalität nicht senken.

Auch wenn wegen der fehlenden Studien und limitierten Datenlage keine gesicherte Empfehlung zum Management von Endometriomen im Einzelfall gegeben werden kann, so ist

diese aktuelle Literaturübersicht eine wichtige Basis, auf der sich die Beratung und das Vorgehen im Einzelfall stützen können. Einige Fakten sollten jedem präsent sein:

1. Das Risiko für die Entwicklung eines Klarzellkarzinoms, eines endometroiden Karzinoms oder eines low grade serösen Karzinoms ist zwar bei Endometrioseerkrankung bis zu 3-fach erhöht [1], aber die Prognose ist deutlich besser, da sie meistens in frühen Stadien diagnostiziert werden und eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90% berichtet wird [2]. Das bedeutet wenn in der Normalbevölkerung das Lebenszeitrisiko an einem Ovarialkarzinom zu sterben 1% beträgt, dann beträgt es bei Endometriosepatientinnen 1,31% [3] [4]- also nur 0,31% mehr, als in der Normalpopulation. Dies sollte Endometriosepatientinnen beruhigend klar gemacht werden.

Individuelle Risikoanalyse und Beratung sind notwendig, um die im Einzelfall richtige Entscheidung zu treffen.

2. Genetische Mutationen finden sich in den endometrioseassoziierten Ovarialkarzinomtypen regelmäßig, ohne für einen Typ charakteristisch zu sein. So finden sich Mutationen wie ARID1A, CTNNB1 und PTEN sowohl in endometroiden als auch in Klarzellkarzinomen. Klinisch sind Frauen mit endometroiden Karzino-

men jedoch jünger, haben frühere Stadien und ein besseres Grading. Wenn gleichzeitig diese Karzinome im Ovar und Endometrium auftreten, so diskutiert man, dass es sich nicht um zwei simultan auftretende Entitäten handelt sondern beide Lokalisationen von Zellen desselben Klons befallen sind [5]. Schematisch kann man sich die Karzinogenese der beiden Typen auf dem Boden der Endometriose wie in Abb. 1 dargestellt vorstellen [6, 7]. Die Lyse des Menstrualbluts im kleinen Becken mit dem Ergebnis der Hämoglobinoxidation und freien Eisens, welches hohes Oxidationspotential hat und somatische Mutationen auslösen kann wird hier im Zusammenhang mit der malignen Transformation diskutiert [8]. Zeit ist also ein relevanter Fak-

tor, weshalb Ovarialendometriome und reaktive Entzündungsprozesse kritisch betrachtet werden sollten.

3. Ob Endometrioseherde und insbesondere Befall der Ovarien prä maligne Läsionen sind, wird kontrovers

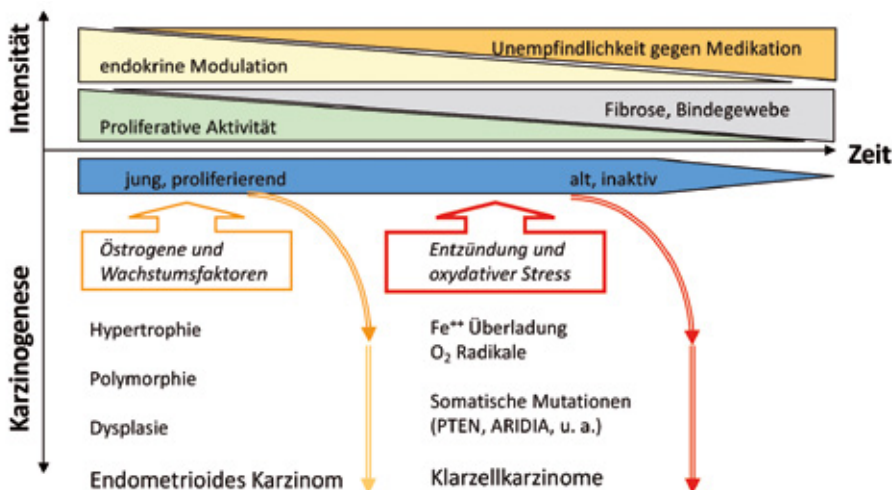
Ob Endometrioseherde und insbesondere Befall der Ovarien prä maligne Läsionen sind, wird kontrovers diskutiert.

diskutiert. Hier ist noch viel Forschung nötig, um valide Aussagen machen zu können. Wenn das Lebenszeitrisiko für ein Endometriumkarzinom des Uterus ca. 2% beträgt, dann wird es für Endometrium an ektope Lokalisation vermutlich nicht höher sein. Eine

schlechtere nutritive Versorgung des Gewebes könnte es reduzieren, chronische Entzündungsprozesse könnten es erhöhen. Sicher ist eine prä maligne Läsion eine Zwischenstufe vom normalen Gewebe zum Karzinom. Insofern betrachten einige Pathologen auch konsequent nur atypische und

dysplastische Endometrioseherde als risikoreiche Präkanzerosen [9]. Dies ist ein Aufruf, in der Routinepathologie bei Endometriosen und speziell Ovarialendometriosen sorgfältig auf Atypien und Dysplasie zu achten, ggf. auch in Stufenschnitten.

4. Prophylaktisch haben wir Möglichkeiten, die wir nutzen sollten. Da der postoperative Nutzen von oralen Kontrazeptiva (KOK) in der Reduktion von Endometrioserezidiven sowohl ovariell als auch extraovariell besteht, führen diese theoretisch zur Risikoreduktion von endometrioseassoziierten Karzinomen bei Frauen, die Endometriose hatten. Eine Synopse von Fallkontrollstudien zu diesem Problem [10] zeigte an über 2000 Fällen und fast 3000 Kontrollen, dass bei Endometriosepatientinnen die mehr als 10-jährige Einnahme von KOK das Karzinomrisiko um 40 – 80% reduzierte. Auch operativ bestehen gute Möglichkeiten der Risikoreduktion. Frauen mit einseitiger Ovariectomie im Vergleich zu Frauen mit alleiniger Hormontherapie der Endometriose hatten eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich eines späteren Ovarialkarzinoms. Ferner war das Risiko zusätzlich noch niedriger, wenn neben der einseitigen Ovariectomie auch alle sichtbaren Endometrioseläsionen radikal entfernt wurden [11]. Keine validen Daten gibt es, ob nach im Gesunden entfernter und behandelte Endometriose eine risiko-reduzierende bilaterale Adnexektomie sinnvoll ist. Das ist wohl nur diskutierbar, wenn weitere Risiken wie Ovarialkarzinom in der Familie oder Sterilitätsanamnese vorliegen oder niemals orale Kontrazeptiva genommen wurden.



Modifiziert nach Schweppe, K.W. Morphologie und Klinik der Endometriose. Schattauer, Stuttgart - New York, 1984, S.218-220; Mandai, M. et al. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. Int. J. Clin. Oncol. 14 (2009) 383-391

Abb. 1: Schematische Darstellung des Entwicklungs- und Entartungsprozesses eines Endometrioseherdes. Die proliferative Aktivität und die hormonelle Beeinflussbarkeit nehmen mit zunehmendem Alter ab. Begünstigt durch Östrogene und Wachstumsfaktoren, können – ähnlich wie im eutopen Endometrium – Atypien über Präkanzerosen zum endometrioiden Karzinom führen, während chronische Entzündungsprozesse der Implantate somatische Mutationen begünstigen und zur Entwicklung eines Klarzellkarzinoms führen können.

Als Richtschnur für die Praxis folgende Empfehlung:

Nach operierter Endometriose sind eine Gestagennachbehandlung zur Reduktion des Rezidivrisikos und KOK zur Langzeitprophylaxe empfehlenswert. Bei histologisch gesicherten Atypien ist die Langzeitprophylaxe unbedingt indiziert.

Kleine asymptomatische Endometriome (ob klein bis 3 cm oder 5 cm reicht ist kontrovers) und Rezidivendometriome bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollten beobachtet werden; bei Wachstum oder auftretender Symptomatik ist die Operation angezeigt. **Abbildung 2** zeigt eindringlich, dass auch kleine, vermeintlich harmlose Befunde maligne sein können. Auch das Titelbild dieser Ausgabe verdeutlicht die Variabilität der Morphologie von „Schokoladenzysten“: während meistens Atrophie, Inaktivität und abgeflachtes Epithel zu finden sind, gibt es Zysten, die mit proliferierendem und zystisch verändertem Epithel ausgekleidet sind, oder sogar adenomatöse, atypische Proliferation zeigen. Dies ist dann als Präkanzerose zu werten. Wie häufig solche Atypien sind, ist unklar – zwischen 1 und 5% wird diskutiert. Generell gilt, je älter die Patientin, je länger das Endometriom besteht und je größer es ist, umso eher sollte eine chirurgische Entfernung in Erwägung gezogen werden.

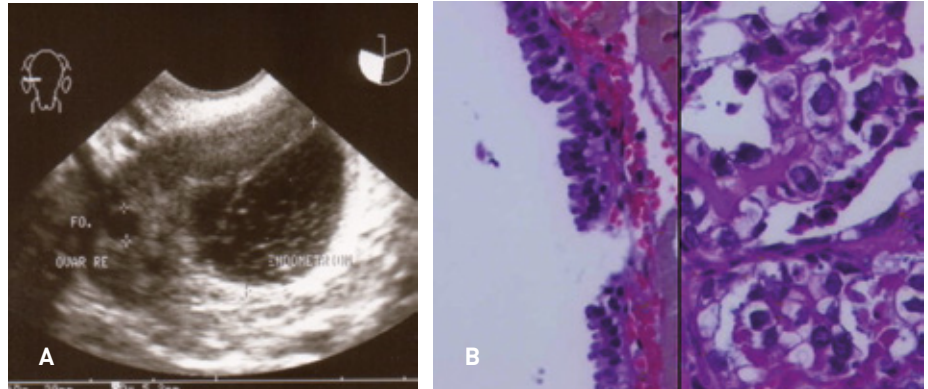


Abb. 2: **A:** Vaginalsonographie des re. Ovars einer 43-jährigen Patientin zeigt neben einem Follikel (Fo) eine eingeblutete 29 mm messende Zyste, die als Rezidiv-Endometriom gedeutet wurde. **B:** Die Histologie ergab ein kleinzelliges Adenokarzinom (Färbung HE, Vergr. 80x und 200x)

LITERATUR:

1. Kobayashi H, Kajihara H, Yamada Y et al. Risk of carcinoma in women with ovarian endometrioma. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 2011; 3: 529 – 539
2. Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, Yong PJ, Carey MS. Endometriosis and endometriosis-associated cancers. *New insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. Ecancermedicalscience* 2018; 12: 803
3. Vercellini P, Viganò P, Buggio L et al. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk. When is medical or surgical treatment indicated? *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 2018; 51: 151 – 168
4. Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. Revisited, Revised, and Expanded. *The American journal of pathology* 2016; 186(4): 733 – 747
5. Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis-associated Ovarian Cancers. *Clinical obstetrics and gynecology* 2017; 60(4): 711 – 727
6. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis. Molecular biology, pathology, and clinical management. *International journal of clinical oncology* 2009; 14(5): 383 – 391
7. Schweppe K-W. Morphologie und Klinik der Endometriose. Zugl.: Münster (Westfalen), Univ., Habil.-Schr., 1979 Stuttgart [u.a.]: Schattauer, 1984
8. Shigetomi H, Tsunemi T, Haruta S et al. Molecular mechanisms linking endometriosis under oxidative stress with ovarian tumorigenesis and therapeutic modalities. *Cancer investigation* 2012; 30(6): 473 – 480
9. Wei J-J, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer. A review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2011; 30(6): 553 – 568
10. 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. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191(3): 733 – 740
11. 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 obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2013; 92(5): 546 – 554

KONGRESSE & WORKSHOPS 2019

23.05. – 25.05.19

13. Endometriosekongress deutschsprachiger Länder, Karlsruhe

22.06.19

Qualifizierungskurs „Endometriose“ der SEF und EEL, Frauenärzte am Staden Saarbrücken und Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Saarlandes

28.08. – 30.08.19

“ACE 2019” The 8th Asian Conference on Endometriosis. Pattaya, Thailand

05.12. – 07.12.19

5th European Congress on Endometriosis. Prag, Tschechien

08.05. – 11.05.20

14th World Congress on Endometriosis. Shanghai, China

Impressum:

Herausgeber: SEF, Stiftung Endometriose Forschung
www.endometriose-sef.de

Redaktion: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Werner Schweppe
Prof. Dr. med. Stefan Renner, Böblingen
Prof. Dr. med. Uwe Ulrich, Berlin

Kontakt: info@endometriose-sef.de

Autoren dieser Ausgabe: Dr. PH Iris Brandes, Dipl. Kffr., MPH, Hannover
Dr. med. Predrag Drazic, Westerstede
Prof. Dr. med. Gernot Hudelist, Wien
Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Schweppe, Westerstede
Prof. Dr. rer. nat. Anna Starzinski-Powitz, Frankfurt am Main
Dr. med. Felix Zeppernick, Gießen

Grafik Design: pirkerdesign.com

„Endometriose-Aktuell“ erscheint unregelmäßig bis zu 2-mal im Jahr kostenlos und kann über die Homepage der SEF als auch über den Verteiler der OEGGG digital bezogen werden. Autoren werden gebeten Ihre Beiträge in Manuskriptform an die obige Adresse zu übermitteln.