

Universitätsklinik für Gynäkologische
Endokrinologie u. Reproduktionsmedizin

Direktorin: Univ. Prof. in Dr.in B. Toth
Department für Frauenheilkunde
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck



Frauenheilkunde

Studienprotokoll

Version 1.0, 12.03.2022

Beschwerden und Lebensqualität bei Frauen mit Verdacht auf Endometriose

Eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie

Medizinische Projektleitung:

Assoz.Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿDr.ⁱⁿ Beata Seeber
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: beata.seeber@i-med.ac.at

Univ. Prof. Dr. René Wenzl, MSc
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
E-Mail: rene.wenzl@meduniwien.ac.at

Weitere an der Studie Beteiligte

Dr.ⁱⁿ Elisabeth Reiser
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: elisabeth.reiser@i-med.ac.at

Dr.ⁱⁿ Alexandra Perricos
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
E-Mail: alexandra.perricos@meduniwien.ac.at

Förderung:

Bei dem vorliegenden Vorhaben handelt es sich um eine Studie der Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck in Zusammenarbeit mit internationalen Studienzentren. Projektmittel im Hinblick auf anfallende Personalkosten und Kosten im Zusammenhang mit der Erhebung werden durch die Klinik getragen.

Zusammenfassung

Endometriose ist eine Erkrankung, die durch die ektope Ansiedlung von Endometrium außerhalb der Gebärmutterhöhle definiert ist und sich mit Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie und Dysurie, aber auch Infertilität manifestieren kann. Sie kann aber auch asymptomatisch sein. Durch die große klinische Variabilität wird die Diagnose stark erschwert.

Den Goldstandard zur Diagnose stellt nach wie vor die Laparoskopie und histologische Sicherung dar. Diese Methode ist zwar invasiv, erlaubt aber zugleich eine effiziente Therapie der Endometriose. Voraussetzung für eine optimale Operationsplanung und Aufklärung der Patientin ist allerdings eine möglichst exakte präoperative Einschätzung der Lokalisation der Endometrioseherde bzw. des Endometriosestadiums, insbesondere tief infiltrierender Endometrioseherde (TIE). Hinweisend für die präoperative Diagnostik können sowohl die Beschwerden der Patientin als auch die Befunde der klinischen und bildgebenden Untersuchungen sein.

Die Daten im Rahmen der multizentrischen „cENZIAN vs. ENZIAN“-Studie haben eine geringe Sensitivität und Reliabilität der präoperativen klinischen Einschätzung der operativen Erkrankungsausdehnung gezeigt. Diese Studie hat sich allerdings auf TIE Herde im tiefen Becken begrenzt. Der bereits bestehende ENZIAN Score, welcher Endometrioseherde in 3 Kompartimenten (rektovaginaler, sacrouteriner, und rektaler Bereich) wurde zu #ENZIAN weiterentwickelt, sodass nun neben der TIE auch oberflächliche Endometrioseherde an Peritoneum, Ovar und im Tuboovarialbereich samt Tubendurchgängigkeitsprüfung beurteilt werden kann.

Ziele dieser multizentrischen Beobachtungsstudie sind es, prospektiv zu erheben:

(1) inwiefern die individuelle Beschwerdesymptomatik mit der operativen #ENZIAN Klassifikation, in Bezug auf die einzelnen Kompartimente, korreliert

(2) Ob der operative Eingriff eine Veränderung der Lebensqualität bewirkt in Bezug auf die einzelnen #ENZIAN Kompartimente. Die Hypothese, dass Art und Ausmaß der Beschwerden (Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie) durch eine Lokalisation der Herde in den Kompartimenten der #ENZIAN Klassifikation abgebildet wird, soll geprüft werden.

Die Daten werden prospektiv gesammelt und in einer Datenbank gespeichert und mittels eines Statistikprogrammes (SPSS) ausgewertet.

Inhalt

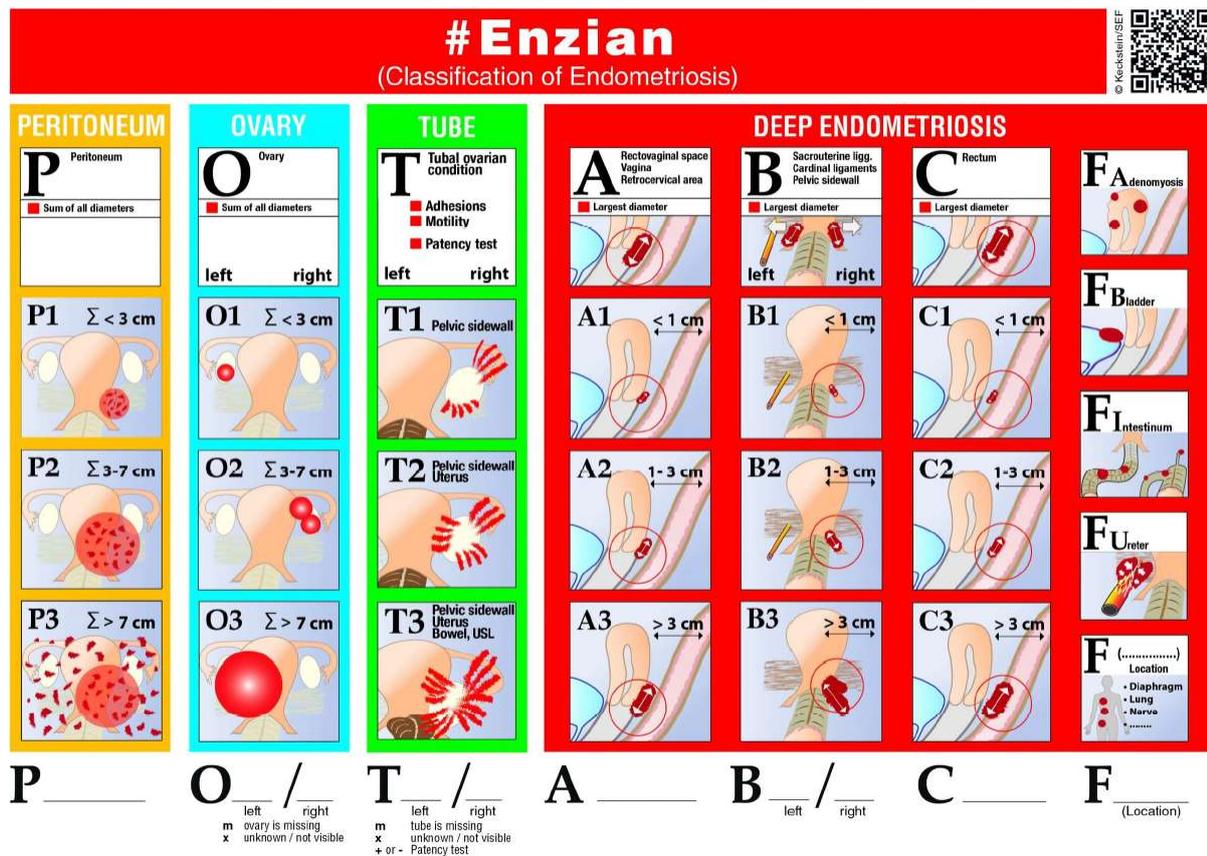
1. Einleitung – Wissenschaftliche Grundlagen	6
2. Studienziele	7
2.1. Primäre Fragestellung	8
2.2. Sekundäre Fragestellung	8
3. Studiendesign	8
4. Patientenpopulation	8
4.1. Einschlusskriterien	8
4.2. Ausschlusskriterien	8
5. Studienablauf	9
5.1. Wirkungen (therapeutisch, diagnostisch)	10
5.2. Unerwünschte Wirkungen, sonstige Risiken, Belastungen für die Studienteilnehmer	10
6. Randomisierungsverfahren/-plan	10
7. Begleittherapie	10
8. Statistisches Design	10
9. Ethische und rechtliche Aspekte	12
9.1. ProbandInneninformation, Einwilligungserklärung	12
9.2. Rechtliche Grundlagen	12
9.2.1. Votum der Ethikkommission	12
9.2.2. Datenschutz, Einblick in Originalunterlagen	12
10. Unterschrift Studienleitung	12
11. Literaturverzeichnis	13

1. Einleitung – Wissenschaftliche Grundlagen

Endometriose betrifft etwa 5-10% der Frauen im reproduktiven Alter, dies entspricht circa 176 Millionen Frauen weltweit [1]. Die klinische Ausprägung variiert stark. Während einige Frauen an starken Schmerzen leiden, weisen andere trotz fortgeschrittenen Stadiums kaum Symptome auf. Dysmenorrhoe, zyklusunabhängige Unterbauchschmerzen, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie und Infertilität sind typische Beschwerden, bei denen an Endometriose gedacht werden sollte [2].

Je nach Lokalisation und Ausdehnung der Herde unterscheidet man grundsätzlich zwischen peritonealer, ovarieller, tief infiltrierender Endometriose und Adenomyose. Tief infiltrierende Endometriose (TIE) ist als Endometriose mit Infiltrationstiefe von mindestens 5 mm definiert und kann mit einer größeren Morbidität als die peritoneale Form einhergehen [3]. Die gängigste Klassifikation der Endometriose ist die der American Society for Reproductive Medicine (ehemals American Fertility Society), die sogenannten rASRM-Stadien. Je nach Ausdehnung, Adhäsionen und Vorliegen von ovarieller Endometriose, wird zwischen minimaler (Stadium I), milder (II), mäßiger (III) und schwerer (IV) Endometriose unterschieden. Desweiteren steht zur Beurteilung der Tuben- und Ovarfunktionsfähigkeit der Endometriose Fertilitäts Index (EFI) zur Verfügung [10]. Um die tief-infiltrierende Endometriose besser abzubilden, wurde eine weitere Klassifikation gegründet, die ENZIAN-Klassifikation. Dabei wird die TIE in 3 anatomische Ebenen bzw. Kompartimente eingeteilt und die Größe der dort lokalisierten Läsionen erfasst [4]. Diese Klassifikationen können lediglich für die intraoperative Einteilung herangezogen werden. Um eine präoperative Beurteilung zu ermöglichen und die drei Bewertungssysteme zusammenzufassen, wurde die ENZIAN-Klassifikation zur #ENZIAN-Klassifikation weiterentwickelt. Zusätzlich zur tief-infiltrierenden Endometriose können auch peritoneale Herde, eine Eierstockbeteiligung, Adhäsionen im Tuboovarialbereich sowie die Tubendurchgängigkeit beschrieben werden (siehe Abbildung 1) [11].

Abbildung 1. #ENZIAN Klassifikation [11]



In der Tat ist der Goldstandard für die Diagnose der Endometriose die Laparoskopie und histologische Untersuchung. Die Bauchspiegelung erlaubt neben der Detektion auch die unmittelbare Entfernung der Herde [1]. Um die Patientin präoperativ ausreichend über die Operation und mögliche Komplikationen aufklären zu können, aber auch, um die Operation und das Operationsteam optimal planen zu können, ist die präoperative Einschätzung der Krankheitsausdehnung von großer Bedeutung. Dazu wird in erster Linie die gynäkologische Spekulum- und palpatorische Untersuchung sowie eine transvaginale Sonographie (TVS) und gegebenenfalls die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Ovarielle Endometriosezysten (sogenannte Endometriome) sind durch beide Modalitäten leicht erkennbar. Laut einer Metaanalyse von 2018 weisen MRT und TVS bei der Diagnose einer TIE eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit von 0.85 auf [5]. Allerdings ist die Erkennung von Endometriose sowohl mittels TVS als auch mittels MRT auch abhängig von der Expertise des Arztes bzw. der Ärztin, der/die diese Untersuchung durchführt [6,7].

Eine multizentrische klinische Studie der Kepler Universitätsklinik in Linz untersuchte inwiefern die präoperative Anwendung des cENZIAN-Scores (clinical ENZIAN), eine Adaption der etablierten operativen ENZIAN-Klassifikation, das operativ festgestellte ENZIAN-Stadium

vorhersagen kann. Die Datensammlung ist abgeschlossen und das Manuskript befindet sich aktuell im Reviewprozess. Insgesamt wurde eine geringe Sensitivität und Reliabilität der präoperativen Einschätzung mittels des cENZIAN-Scores gezeigt. [8]. Eine andere retrospektive Studie untersuchte die Korrelation des „revisedENZIAN“ Scores mit der Symptompräsenz, dabei korrelierte beispielsweise Dysurie mit dem Vorliegen von Endometrioseherden im Kompartiment B [12].

Aufgrund der großen klinischen Variabilität und der geringen Awareness für diese Erkrankung sowohl bei den Betroffenen als auch bei den betreuenden Ärzten vergehen zwischen Beginn der Symptome und Diagnose einer Endometriose in den deutschsprachigen Ländern im Schnitt 10 Jahre, mit Folgen für die Lebensqualität der Patientinnen sowie gesundheitsökonomischen Folgen [9].

Um die Diagnose der Endometriose zu beschleunigen, die Versorgungsqualität von Patientinnen mit Endometriose zu verbessern und Therapiestandards zu verbreiten, wurden zertifizierte Zentren Europaweit etabliert. In den Jahren 2006 bis 2016 hat die Stiftung Endometriose Forschung (SEF) die Zertifizierung von Endometriosezentren durchgeführt. Seit 2016 erfolgt dies von der EuroEndoCert GmbH im Auftrag der der SEF und der Europäischen Endometriose Liga (EEL). Die EEL verfolgt die gleichen Ziele wie die SEF auf europäischem Gebiet und ist ebenfalls ein Verein.

Diese Studie ist als eine multizentrische Beobachtungsstudie konzipiert, weitere von EuroEndoCert zertifizierte Zentren werden eingeladen an der Studie teilzunehmen.

2. Studienziele

Ziel dieser multizentrischen Beobachtungsstudie ist es, prospektiv zu erheben, inwiefern die individuelle Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität mit dem intraoperativ erhobenen #ENZIAN korreliert. Die Lebensqualität und die Sexualität sollen anhand der etablierten Fragebögen EHP-30 (Endometriosis Health Profile-30) und FSFI (Female Sexual Function Index) erhoben werden.

Die Hypothese, dass auf die Art und das Ausmaß der Beschwerden (Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie) von der im #ENZIAN Klassifikation beschriebenen Lokalisationen der Herde geschlossen werden kann, soll geprüft werden.

2.1. Primäre Fragestellung

Inwiefern korreliert die individuelle Beschwerdesymptomatik der Patientinnen mit der #ENZIAN-Klassifikation, die im Rahmen einer geplanten und durchgeführten Operation erhoben wird, insbesondere in Bezug auf die einzelnen Kompartimente der #Enzian-Klassifikation?

2.2. Sekundäre Fragestellungen

Inwieweit korreliert die präoperative Lebensqualität und Sexualität der Patientinnen mit der intraoperativen #ENZIAN-Klassifikation?

Verändert sich die Lebensqualität und Sexualität 6 und 12 Monate nach dem operativen Eingriff bezogen auf das Delta des EHP-30 und FSFI prä- versus postoperativ?

Wie hoch ist die Spezifität und die Rate an falsch positiven klinischen Befunden im Vergleich zur intraoperativen Bewertung entsprechend der #ENZIAN Klassifikation?

3. Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie.

4. Patientenpopulation

4.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen werden alle Patientinnen, die in einem Zeitraum von 3 Monaten zwischen September 2022 und Jänner 2024 (genauer Zeitraum wird noch definiert) am Endometriosezentrum der MUI bei Verdacht auf Endometriose operiert werden. Weitere Endometriosezentren werden an der Studie teilnehmen, die Zustimmung der lokalen Ethikkommissionen muss jeweils durch diese Zentren selber eingeholt werden.

Des Weiteren müssen folgende Voraussetzungen erfüllt werden:

- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme nach vorangegangener schriftlicher und mündlicher Aufklärung (Informed Consent Form siehe begleitende Dokumente)
- Einwilligungsfähigkeit
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren

4.2. Ausschlusskriterien

Postmenopause

Aktuell vorliegende maligne Erkrankungen

5. Studienablauf

Im definierten 3-monatigen Zeitraum sollen alle Patientinnen auf eine mögliche Studienteilnahme angesprochen werden und jene mit Einverständnis eingeschlossen werden, die sich am Endometriosezentrum vorstellen und wegen des Verdachts auf Endometriose operiert werden.

Die Art der Beschwerden der Patientin wird anhand des Anamnesebogens (siehe Anhang *Präoperativer Anamnesebogen*), erhoben. Dieser inkludiert die gynäkologische Anamnese, Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen und operative Anamnese. Weiters wird die Patientin gebeten, die zwei oben genannten Fragebögen (EHP-30 und FSFI) auszufüllen. Dies erfolgt bei allen Patientinnen, die bei Verdacht auf Endometriose zur Operation aufgenommen werden.

Intraoperativ wird das Ausmaß der Erkrankung anhand des #ENZIANs und der etablierten rASRM Stadien beschrieben. Des Weiteren wird von der/dem behandelnden Arzt/Ärztin der postoperative CRF ausgefüllt, der sowohl die Operationstechniken und Operationskomplikationen dokumentiert.

Sofern die Verdachtsdiagnose „Endometriose“ intraoperativ bestätigt wird, werden die Patientinnen 6 und 12 Monate postoperativ erneut bezüglich der Beschwerden (aktuelles Beschwerdebild der Patientin bezogen auf die typischen Endometriose-assoziierten Schmerzen) der Lebensqualität (EHP-30) und Sexualität (FSFI) befragt.

Die Daten aller teilnehmenden Zentren werden in eine entsprechende Datenbank pseudonymisiert eingespeist.

Die Fragebögen (EHP-30 und FSFI) werden der Patientin elektronisch oder in Papierform übermittelt.

Es handelt sich um eine prospektive Datenauswertung. Nach Pseudonymisierung erfolgt die statistische Auswertung der Daten unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS

5.1. Erhebungen

	Präoperativ	Intraoperativ	6 Monate	12 Monate
Anamnese	✓			
Beschwerden	✓		✓	✓
EHP 30	✓		✓	✓
FSFI	✓		✓	✓
#ENZIAN		✓		
rASRM		✓		
Daten zur Operation und postoperativen Verlauf/ Komplikationen			✓	

orange= durch Patientin auszufüllen; grün= durch Ärztin auszufüllen

5.2. Parameter

Demografische Daten

- Alter [Jahre]
- Körpergröße [cm]
- Körpergewicht [kg]
- Body Mass Index [kg/m²]

Anamnese (Fragebogen)

- Medikamenteneinnahme
- vorausgegangene Operationen
- Menarche
- Begleiterkrankungen

Beschwerdesymptomatik (Fragebogen)

- Dysmenorrhoe VAS 0-10 – an wie vielen Tagen pro Monat?
- Dyspareunie VAS 0-10
- Dysurie VAS 0-10 – an wie vielen Tagen pro Monat?
- Dyschezie VAS 0-10 – an wie vielen Tagen pro Monat?
- UB-Schmerzen unabhängig von der Menstruation (VAS 0-10 – an wievielen Tagen pro Monat)

Lebensqualität (EHP 30)

Sexualität (FSFI)

#ENZIAN operativ

- P (0-3)
- O (0-3)
- T (0-3)
- A (0-3)
- B (0-3)
- C (0-3)
- F: A- Adenomyose, B- Blase, I- Darm, U- Ureter, O- andere mit Benennung der Lokalisation

Postoperative CRF:

- Komplette Sanierung
- Komplikationen
- OP Hergang

5.3. Wirkungen (therapeutisch, diagnostisch)

Ein unmittelbarer individueller therapeutischer oder diagnostischer Nutzen für die Studienteilnehmer besteht nicht. Langfristig ist durch die Zertifizierung als Endometriosezentrum eine Verbesserung der Versorgungsqualität der Patientinnen zu erwarten.

5.4. Unerwünschte Wirkungen, sonstige Risiken, Belastungen für die Studienteilnehmer

Es sind keine unerwünschten Wirkungen oder sonstige Risiken für die Patientinnen der zu erwarten.

6. Randomisierungsverfahren/-plan

Entfällt

7. Begleittherapie

Keine.

8. Statistisches Design

Jährlich werden etwa 200-250 Patientinnen mit Endometriose am Endometriosezentrum der Medizinischen Universität Innsbruck operiert. Das ergibt circa 50 für den gewählten Zeitraum. Die Gesamtanzahl der Patientinnen aus den anderen teilnehmenden Zentren wird auf 400-500 geschätzt.

Die statistischen Analysen werden am Department für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und in Zusammenarbeit mit Assoz. Prof. PD Dr. Georg Göbel aus dem Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie durchgeführt.

Es handelt sich um deskriptive Analysen inklusive Bestimmung der Prävalenz der Endometriose im Kollektiv der operierten Patientinnen des Endometriosezentrums. Konkret wird berechnet, bei wie vielen Patientinnen mit OP-Indikation V.a. Endometriose sich die Diagnose operativ bestätigt hat.

Die Assoziation zwischen dem Vorhandensein von Endometrioseläsionen in den verschiedenen Kompartimenten (P-O-T-A-B-C-F) und dem Vorhandensein der spezifischen Symptome (Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Dyschezie) wird anhand des Fisher's exact Tests untersucht. Die Korrelation des Schweregrades der Symptome mit der Lokalisation der Läsionen und Größe wie auch die Anzahl der betroffenen Kompartimente wird anhand des Spearman's Korrelationskoeffizienten berechnet Für sämtliche Zielparameter werden zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (95 %CI) berechnet sowie ein

Signifikanzniveau von 5 % bestimmt.

Die Veränderung der Ergebnisse der beiden Lebensqualitätsfragebögen (EHP-30 and FSFI) wird anhand des nichtparametrischen, gepaarten Wilcoxon Tests untersucht. Die Daten des EHP-30 Fragebogen werden analog Jones et. Al 2001 analysiert (13).

Subgruppenanalysen (präoperative hormonelle Therapien) sind geplant.

9. Ethische und rechtliche Aspekte

9.1. ProbandInneninformation, Einwilligungserklärung

Siehe separates Dokument.

9.2. Rechtliche Grundlagen

9.2.1. Votum der Ethikkommission

Das Studienprotokoll wird vor Studienbeginn der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck zur Begutachtung vorgelegt.

9.2.2. Datenschutz, Einblick in Originalunterlagen

Personenbezogene Daten dürfen im Rahmen der Studie nur mit ausdrücklicher Zustimmung des Betroffenen verwendet werden.

Alle Mitarbeiter dieser Studie unterliegen der gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht und den Bestimmungen der Datenschutzbehörde. Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgt pseudonymisiert per zufallsgenerierter Nummer.

10. Unterschrift Studienleitung

Assoz.-Prof.ⁱⁿ PD Dr.ⁱⁿ Beata Seeber

11. Literaturverzeichnis

1. Piessens S, Edwards A. Sonographic Evaluation for Endometriosis in Routine Pelvic Ultrasound. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27: 265–266.
2. Greene AD, Lang SA, Kendzioriski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction.* 2016;152:R63-78.
3. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 2012;98: 564–571.
4. Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG. S2k-Level. 2020. Report No.: AWMF Registry No. 045/015.
5. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51: 586–595.
6. Savelli L, Fabbri F, Zannoni L, De Meis L, Di Donato N, Mollo F, et al. Preoperative ultrasound diagnosis of deep endometriosis: importance of the examiner's expertise and lesion size. *Australas J Ultrasound Med.* 2012;15: 55–60.
7. Jaramillo-Cardoso A, Shenoy-Bhangle A, Garces-Descovich A, Glickman J, King L, Mortelet KJ. Pelvic MRI in the diagnosis and staging of pelvic endometriosis: added value of structured reporting and expertise. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45: 1623–1636.
8. Feroz B. cENZIAN vs. ENZIAN Studie zur präoperativen Vorhersage der ENZIAN-Klassifikation bei Endometriosepatientinnen. Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Beata Seeber, editor. Doktor(in) der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.), Medizinische Universität Innsbruck. 2020.
9. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012;27: 3412–3416.
10. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1609-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035. PMID: 19931076.
11. Keckstein, J, Saridogan, E, Ulrich, U A, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021; 100: 1165– 1175. <https://doi.org/10.1111/aogs.14099>
12. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2019 Nov;39(5):845-851. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.06.006. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31378689.
13. Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):258–64.