

Endometriose

Imesch P.

Einleitung:

Endometriose definiert sich durch das Vorhandensein von endometriumartiger Schleimhaut ausserhalb der normalen anatomischen Grenzen, d.h. ausserhalb des Cavum uteri. Betroffen davon sind rund 6-10% der Frauen im reproduktiven Alter so dass die Endometriose als eine relativ häufige Erkrankung angesehen werden muss, die aber aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Manifestation oft lange nicht diagnostiziert wird. Die Latenzzeiten von den Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung dauert hierzulande denn auch 6-9 Jahre, eine lange Zeit in der die betroffenen Frauen normalerweise 5 verschiedenen Ärzte und medizinische Einrichtungen aufsuchen, wobei nicht selten auch ein Psychiater darunter ist. Diese Tatsache lässt bereits erahnen, dass die Diagnostik unter Umständen grosse Probleme verursachen kann.

Die Prädilektionsstellen der ektopen Schleimhautinseln stellen das Peritoneum des Beckens, die Ovarien und das Septum rectovaginale dar, wobei Endometriose in praktisch allen anderen anatomischen Lokalisationen ebenfalls bereits beschrieben wurde. Eine familiäre Häufung wird beobachtet, bislang konnten aber keine endometriosespezifischen Mutationen oder epigenetische Veränderungen entdeckt werden, die diese Beobachtung hinreichend erklären könnten.

Die Pathogenese der Erkrankung wird weiterhin nicht vollständig verstanden, was eine kausale Therapie demzufolge sehr erschwert beziehungsweise verunmöglicht. Eine retrograde Menstruation scheint aber eine unabdingbare Grundvoraussetzung darzustellen, wobei sie alleine das Krankheitsbild nicht erklären kann, da fast alle Frauen mit offenen Tuben während der Menstruation solch eine retrograde Menstruation aufweisen. Damit sich eine Endometriose entwickeln kann, müssen demnach andere zusätzliche Faktoren eine Rolle spielen. Irgendwie muss es den verschleppten Endometriumzellen gelingen, in fremder Umgebung zu proliferieren, dem Immunsystem zu entkommen und Anschluss an das Blutgefässsystem zu erhalten.

Im Wesentlichen werden drei verschiedene Formen der Endometriose beschrieben, welche sich aber allesamt durch das Vorhandensein von epithelialen und stromalen Endometriuszellen an ektooper Stelle definieren. Die verschiedenen Formen kommen häufig aber auch kombiniert vor. Die erste Form stellt die peritoneale Endometriose dar, welche sich durch teils nur stechnadelkopfgrosse Knötchen am Peritoneum manifestiert, dieses aber nicht grossartig durchwandert. (Bild 1). Die zweite Form umfasst die ovarielle Endometriose, die sich durch Endometriosezysten, sogenannte Schokoladezysten, an den Ovarien manifestieren. Die dritte und schwerste Form stellt die sogenannte tief infiltrierende Endometriose dar. Hier werden anatomische Grenzen nicht mehr eingehalten, es kommt zu einer Durchwanderung des Peritoneums und Infiltration in umgebende Organe, wobei hier in erster Linie das Rectosigmoid und die Blase zu nennen sind (Bild 2,3). Häufig sieht man in dieser Form auch eine ausgeprägte Begleitfibrosierung des Gewebes. Wie bereits angedeutet, findet man Endometriose aber auch an ganz ungewöhnlichen Orten, wie beispielsweise der Lunge, was den potentiell infiltrativen Charakter der Erkrankung weiter untermauert.

Symptome:

Endometriose ist typischerweise eine Schmerzerkrankung. Zu den Kardinalsymptomen gehören dysmenorrhische Beschwerden. Langdauernde Endometrioseerkrankungen können das Schmerzbild aber wechseln und sich hin in einen chronischen Unterbauchschmerz wandeln. Nicht-zyklusabhängige Schmerzen stellen somit kein Ausschlusskriterium für eine Endometriose dar. Weitere häufige Symptome bei Endometriosepatientinnen sind Dyschezie, Dysurie und Dyspareunie. Immer wieder beklagen die Patientinnen auch Blähungsgefühle und Stuhlunregelmässigkeiten perimenstruell. Endometrioseknoten am Zwerchfell können typischerweise Schulterschmerzen verursachen. Teils findet man Endometrioseläsionen im Bereich von ehemaligen Operationsnarben, z.B. Pfannenstiellaparotomien nach Sectio oder umbilical nach Laparoskopien. Hier kann es zu zyklusabhängigen Schmerzen, Schwellungen und blutigen Nabelsekretionen kommen. Gut die Hälfte der Endometriosepatientinnen beklagen zudem eine Fatigue, ein Symptom welches nur selten im Zusammenhang mit Endometriose genannt wird, aber eben gleichwohl häufig beobachtet wird. Obwohl die Endometriose in erster Linie eine Schmerzerkrankung ist, stellt dies nur die eine Wahrheit dar. Endometriose kann desweiteren auch mit Sterilität assoziiert sein. So finden sich in spezialisierten Kinderwunschsprechstunden überdurchschnittlich viele Endometriosepatientinnen. Wie es zur

Sterilität kommt, ist indes ebenfalls nicht vollständig geklärt. Selbstverständlich kann teils ein mechanischer Faktor, aufgrund von Adhäsionen, welche durch den chronisch entzündlichen Charakter der Erkrankung entstanden sind, als ursächlich verstanden werden. Sehr wahrscheinlich sind aber auch humorale Faktoren verantwortlich, welche die Rezeptivität des Endometriums ungünstig verändern. Auch wurden bereits erste epigenetische Veränderungen beschrieben, welche ebenfalls einen nachteiligen Effekt auf die Implantation von Embryonen haben können. Eine leichte Endometriose, wie sie bei oberflächlichen Läsionen besteht, ist mit einem großen Ausmaß an entzündlichen Störungen verbunden, die möglicherweise zu einer fehlerhaften Follikulogenese, Befruchtung und/oder Implantation führen und zusätzlich als erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt gelten können. Eine erhöhte Abortrate bei Endometriosepatientinnen ist deshalb beschrieben.

Diagnose

Die langen Latenzzeiten von den Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung lassen erahnen, dass die Diagnostik grosse Probleme bereiten kann. Hauptproblem dabei ist, dass die Läsionen häufig sehr klein sind und somit jeglicher Bildgebung entgehen (Bild 1). Relativ einfach ist die Diagnose von Endometriosezysten, welche transvaginalsonographisch sehr gut dargestellt werden können (Bild 4,5) und das typische Bild von echogenen Zysten aufweisen. Die Darstellung von sogenannten «kissing ovaries», also bilateralen Endometriosezysten, die sich gegenseitig berühren, müssen in vielen Fällen als Zeichen einer zusätzlich bestehenden, tief infiltrierenden Endometriose verstanden werden. Der geübte Untersucher kann auch tief infiltrierende Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale und Rectosigmoids sonographisch darstellen. Eine sonographische Kontrolle der Nieren zum Ausschluss einer endometriosebedingten Ureterstenosierung gehört ebenfalls zur Untersuchung. Bei Verdacht auf tief infiltrierende Endometriose kann als zusätzliches Diagnosetool die MRT in Betracht gezogen werden. Die MRT ist zudem in der Diagnose der artverwandten Adenomyose ebenfalls von grossem Nutzen. Die Befunde der MRT hinsichtlich der tief infiltrierenden Endometriose korrelieren relativ gut mit den intraoperativ erhobenen Befunden. Keinen Nutzen ergeben Blutparameter so beispielsweise der Tumormarker CA 125. Dieser Marker ist bei Endometriose zwar regelmässig erhöht, kann aber weder zur Diagnostik noch als Therapiekontrolle sinnvoll eingesetzt werden und sollte deshalb nicht routinemässig bestimmt werden. Wenn alle bildgebenden Optionen

keinen Befund ergeben, die Anamnese aber hochverdächtig ist, muss zur Diagnosesicherung die Laparoskopie mit direkter Visualisierung der Endometrioseknoten in Betracht gezogen werden.

Therapie:

Es stehen chirurgische und medikamentöse Therapieoptionen zur Wahl, wobei beide Methoden häufig kombiniert werden. Bei Frauen mit vermuteter oder bestätigter Endometriose ohne klinisch-sonographische Zeichen einer Stenosierung kann zur Schmerzreduktion primär eine endokrine Therapie empfohlen werden (siehe Algorithmus). Solche Therapien lassen sich beispielsweise mit monophasischen Pillen oder reinen Gestagenpräparaten erzielen. Randomisierte, kontrollierte Studien zeigen einen signifikanten Benefit in der Reduktion der Dysmenorrhö unter Ovulationshemmern im direkten Vergleich zu Placebo. Ovulationshemmer können zudem die Wahrscheinlichkeit eines Endometriomrezidivs nach chirurgischer Sanierung minimieren. Wichtig ist zu verstehen, dass durch die Gabe von Ovulationshemmern eine Heilung der Endometriose nicht möglich ist und nach Absetzen der Präparate in vielen Fällen mit einem Wiederaufflammen der Erkrankung zu rechnen ist. Bei Gabe von monophasischen Pillen empfiehlt sich die Gabe im sogenannten Langzeitzyklus, d.h. ohne Pillenpause. Gestagene gelten heute bei vielen Experten als Therapieoption erster Wahl. Einen grossen Vorteil der Gestagene stellen die unterschiedlichen Darreichungsformen dar. Denkbar sind dabei orale Gaben, subdermale Implantate, Injektionen und intrauterine Spiralen, sodass für einen Grossteil der Patientinnen ein adäquates Therapiemanagement gewählt werden kann. Gute Daten liegen zu Dienogest (Visanne) vor. Bei gleicher Wirksamkeit im Vergleich mit GnRHa (dem früheren Goldstandard) weist die Gabe von 2mg Dienogest eine substanziiell tiefere Inzidenz von «hot flushes» und eine nur minimale Beeinflussung der Knochendichte auf. Da keine signifikante glukokortikoide, mineralkortikoide und androgene Aktivität beobachtet wird und der Serumöstradiolwert nur moderat gesenkt wird, gewinnt Dienogest insbesondere auch hinsichtlich einer Langzeitbehandlung an grosser Bedeutung. Sehr häufig wird im Laufe einer Endometriose-Erkrankung eine Operation notwendig. Sehr häufig erfolgt bereits die definitive Diagnose mittels einer Laparoskopie. Die Indikation zur laparoskopischen Abklärung ist ausser zu diagnostischen Zwecken aber auch bei persistierenden Schmerzen unter medikamentöser Therapie, bei objektivierbarem progredienten Befund (z.B.: Knoten im Septum rektovaginale, grösser werdendem Endometriom), bei durch Endometriose bedingten Organveränderungen (cave: Harnleiterstenose) und schlussendlich auch bei unklarem Ovarialbefund

und noch nicht histologisch verifizierter Diagnose einer Endometriose gegeben. Trifft man im Rahmen von diagnostischen Eingriffen unerwartet auf eine schwere, tief infiltrierende Endometriose, empfiehlt sich häufig der Abbruch der Operation und die Planung einer zweizeitigen, definitiven Sanierung der Endometriose. Die Patientinnen können in diesen Fällen optimaler auf die Operation vorbereitet werden und adäquater über allfällige Ausweitungen des Eingriffes aufgeklärt werden. Idealerweise werden schwere Endometriosefälle in einem spezialisierten Zentrum, durch ein multidisziplinäres Team operiert. Chirurgisch sehr anspruchsvoll ist die tief infiltrierende Endometriose. Die operative Sanierung vermag die Schmerzen bei Frauen mit tief infiltrierender Endometriose in vielen Fällen deutlich zu reduzieren, mit klarem Zugewinn an Lebensqualität für die betroffenen Patientinnen. Gleichwohl gilt es die substantiellen intra- und postoperativen Komplikationsraten zu beachten.

Zusammenfassung und Kernsätze:

- Endometriose ist eine häufige aber deutlich unterdiagnostizierte Erkrankung
- Trotz sehr unterschiedlichem klinischen Erscheinungsbild, gilt es in erster Linie daran zu denken, dass es sich auch um eine Endometriose handeln könnte
- Bei Verdacht auf Endometriose, ohne Zeichen einer Stenosierung, ist der primär probatorische medikamentöse Versuch gerechtfertigt
- Gestagene stellen den medikamentösen Therapieansatz erster Wahl dar
- Endometriosepatientinnen benötigen eine langfristige Therapieplanung (Rezidivprophylaxe, Kinderwunsch usw.)

Referenzen

1. Endometriosis.
Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P.
Nat Rev Dis Primers. 2018 Jul 19;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5. Review.
2. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance.
Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C; Guideline Committee.
BMJ. 2017 Sep 6;358:j3935. doi: 10.1136/bmj.j3935.
3. Chirurgie der infiltrativ wachsenden Endometriose
Imesch P., Fink D.

4. Endometriose-Update 2016.

Imesch P, Fink D.

Praxis (Bern 1994). 2016 Mar 2;105(5):253-8. doi: 10.1024/1661-8157/a002295.

5. Satisfaction with medical support in women with endometriosis.

Lukas I, Kohl-Schwartz A, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfli MM, Häberlin F, von Orelli S, Eberhard M, Imthurn B, Imesch P, Leeners B.

PLoS One. 2018 Nov 29;13(11):e0208023.

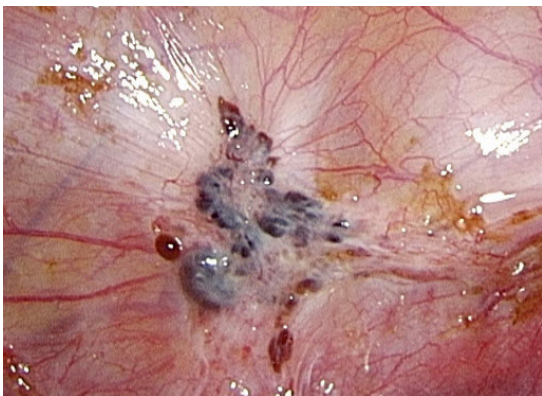


Bild 1: Peritoneale Endometrioseherde in der Fossa ovarica

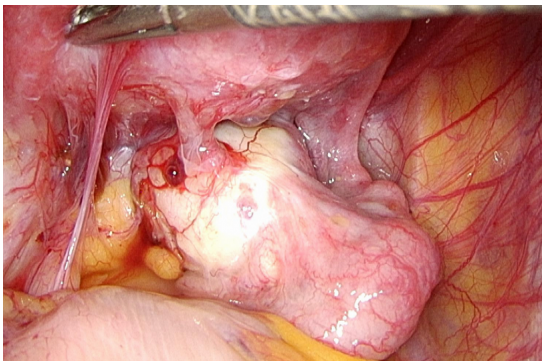


Bild 2: Schwere Endometriose mit Obliteration des Douglas und Infiltration des Rectosigmoids

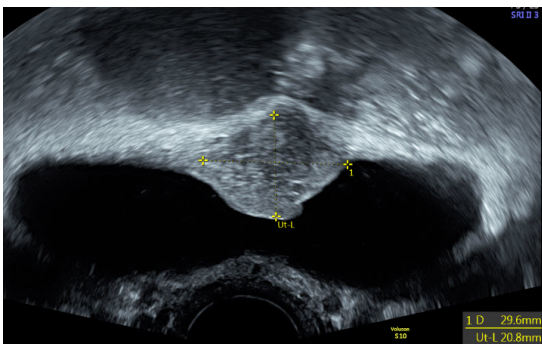


Bild 3: Sonographie einer Blasenendometriose

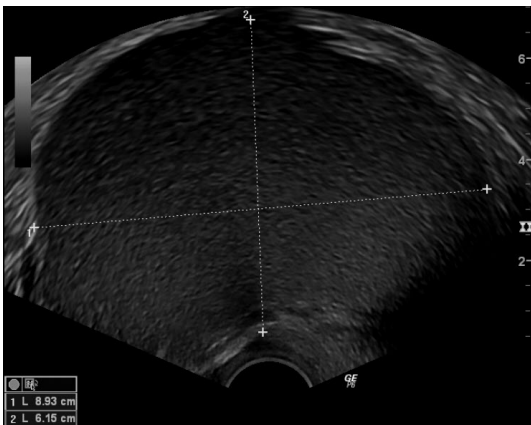
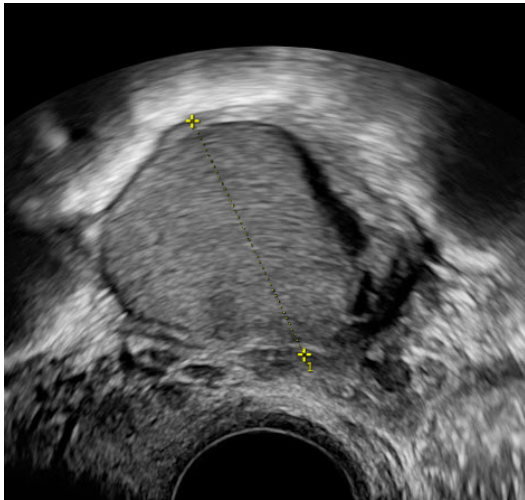
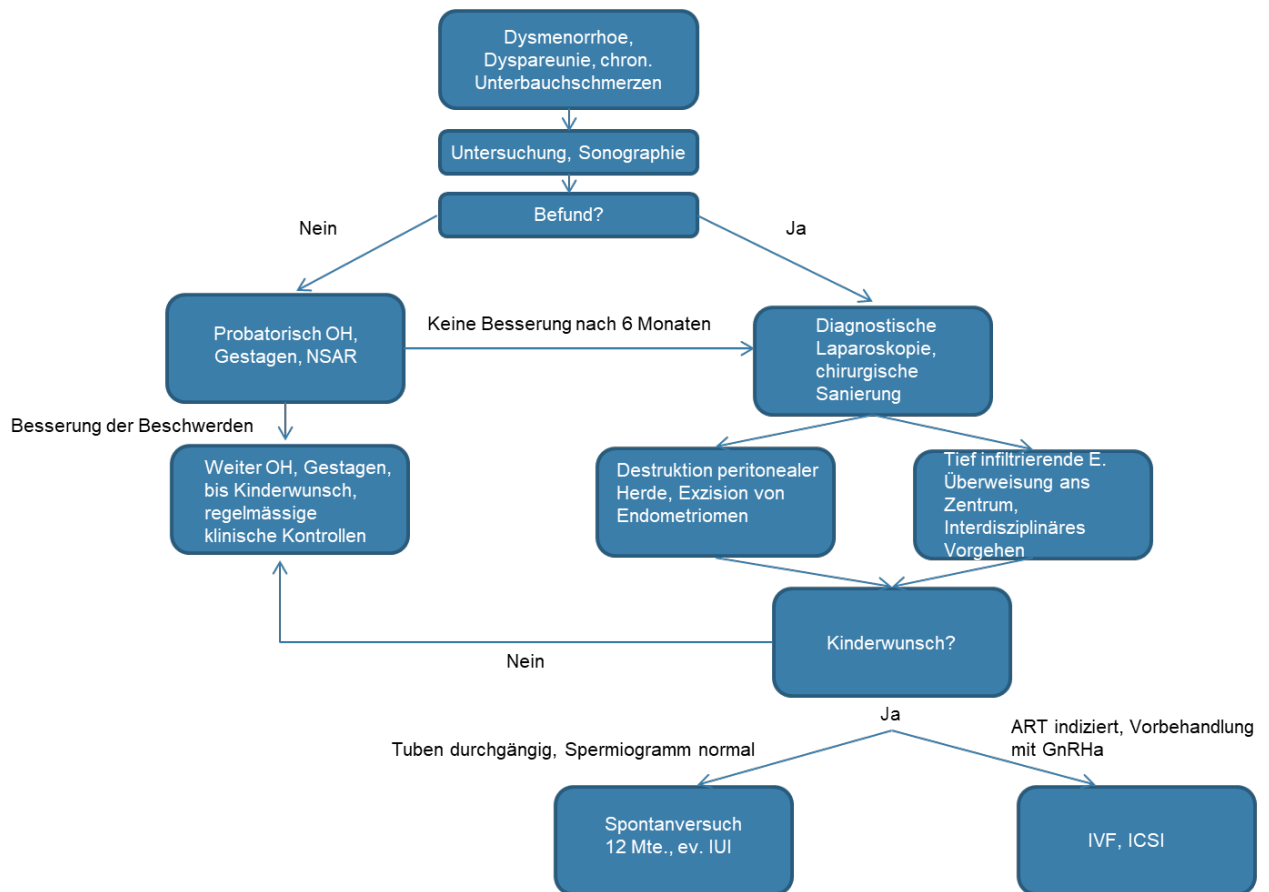


Bild 4,5: Typische sonographische Darstellung von Endometriomen



Möglicher Algorithmus zur Diagnostik und Therapie der Endometriose