

# Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**Diagnostik und Therapie der Endometriose**

**AWMF-Registernummer**

**015/045**

**Leitlinienklasse**

**S2k**

**Stand**

**August 2020**

**Version**

**1.0**



In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der  
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften  
e.V. (AWMF)



# Inhaltsverzeichnis

I.	VORWORT .....	7
II.	LEITLINIENINFORMATIONEN .....	9
	TEMPLATE-VERSION .....	9
	HERAUSGEBER .....	9
	LEITLINIENKOORDINATOREN / ANSPRECHPARTNER .....	12
	LEITLINIENGRUPPE .....	14
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG .....	19
	FINANZIERUNG .....	21
	PUBLIKATION .....	21
	ZITIERWEISE .....	21
	LEITLINIENDOKUMENTE .....	21
	URHEBERRECHT .....	22
	GENDERHINWEIS .....	23
	BESONDERER HINWEIS .....	23
	ABKÜRZUNGEN .....	24
III.	LEITLINIENVERWENDUNG .....	25
	BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS .....	25
	ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN .....	25
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE .....	25
	VERSORGUNGSBEREICH .....	26
	PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE .....	26
	ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN .....	26
	EXTERNE BEGUTACHTUNG .....	27
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER .....	27
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG .....	28
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG .....	29
	ADDENDUM OEGGG UND/ ODER SGGG .....	29
IV.	METHODIK .....	30
	GRUNDLAGEN .....	30
	LITERATURRECHERCHE .....	30
	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG .....	32
	STATEMENTS .....	32
	KONSENSUSFINDUNG -UND KONSENSUSSTÄRKE .....	33
	EXPERTENKONSENS .....	33
	LEITLINIENREPORT .....	33
	INTERESSENKONFLIKTE .....	36

1	EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE, MORBIDITÄT UND MANIFESTATION DER ENDOMETRIOSE.....	47
2	GRUNDPRINZIPIEN DER KLASSIFIKATION DER ENDOMETRIOSE (KLINISCH/INTRAOPERATIV, HISTOLOGISCH, DRG-SYSTEM).....	51
2.1	KLINISCHE/INTRAOPERATIVE KLASSIFIKATION DER ENDOMETRIOSE.....	51
2.2	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER ENDOMETRIOSE.....	56
2.3	DRG - SYSTEM DER ENDOMETRIOSE (ICD-10-GM-2019, OPS-2019).....	64
3	SYMPTOMATIK UND GRUNDPRINZIPIEN DER DIAGNOSTIK DER ENDOMETRIOSE (ABKLÄRUNGSALGORITHMUS).....	65
4	GRUNDPRINZIPIEN DER THERAPIE DER ENDOMETRIOSE.....	69
4.1	HORMONELLE THERAPIE DER ENDOMETRIOSE.....	69
4.2	MEDIKAMENTÖSE, NICHT HORMONELLE THERAPIE DER ENDOMETRIOSE.....	75
4.3	OPERATIVE THERAPIE DER ENDOMETRIOSE.....	76
4.4	WEITERE THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER ENDOMETRIOSE.....	77
5	VERSORGUNGSSTRUKTUREN FÜR PATIENTINNEN MIT VERDACHT AUF BZW. MIT ENDOMETRIOSE.....	78
6	DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER ENDOMETRIOSE NACH LOKALISATION.....	80
6.1	ENDOMETRIOSE DES UTERUS (N80.0).....	80
6.2	ENDOMETRIOSE DES OVARS UND DER TUBE (N80.1 UND N80.2).....	89
6.3	ENDOMETRIOSE DES BECKENPERITONEUMS/ PERITONEALE ENDOMETRIOSE (N80.3).....	96
6.4	ENDOMETRIOSE DES SEPTUM RECTOVAGINALE UND DER VAGINA (N80.4).....	98
6.5	ENDOMETRIOSE DES DARMES (N80.5).....	100
6.6	ENDOMETRIOSE IN DER HAUTNARBE (N80.6).....	104
6.7	ENDOMETRIOSE DER HARNBLASE UND DES URETERS (N80.8).....	105
6.8	SELTENE EXTRAGENITALE ENDOMETRIOSELOKALISATIONEN, EXTRAABDOMINELLE ENDOMETRIOSE (N80.8).....	108
7	SPEZIELLE SITUATIONEN BEI ENDOMETRIOSE.....	110
7.1	ENDOMETRIOSE BEI ADOLESCENTINNEN.....	110
7.2	ENDOMETRIOSE UND KINDERWUNSCH.....	114
7.3	ENDOMETRIOSE: SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT.....	117
7.4	ENDOMETRIOSE UND SCHMERZ.....	120
7.5	ENDOMETRIOSE UND KARZINOM.....	125
7.6	ENDOMETRIOSE UND PSYCHOSOMATISCHE ASPEKTE.....	129
7.7	ENDOMETRIOSE UND ASSOZIATION MIT ANDEREN ERKRANKUNGEN.....	131
8	REHABILITATION, NACHSORGE UND SELBSTHILFE.....	133
9	INTEGRATIVE THERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIOSE.....	135
10	FORSCHUNGSFRAGEN DER ENDOMETRIOSE.....	139
V.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	141
VI.	TABELLENVERZEICHNIS.....	142

VII. LITERATURVERZEICHNIS .....	143
VIII. ANHANG.....	163

## I. Vorwort

Seit der ersten Erstellung der Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ im Jahr 2006 wurde die Leitlinie zunehmend erweitert und aktuellen Anforderungen angepasst. In der vorliegenden Version sind die wesentlichen Neuerungen die strukturierte Konsensfindung durch ein repräsentatives Gremium von Mandatsträgern und die systematische Literaturanalyse.

Es wurden alle beteiligten Fachgesellschaften angeschrieben und um die Benennung von Mandatsträgern gebeten. Letztendlich konnten so 23 Fachgesellschaften inklusive der Deutschen-, der Österreichischen, der Schweizerischen und der Tschechischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zusammen mit dem Berufsverband der Frauenärzte, der Stiftung Endometriose-Forschung, der Europäischen Endometriose-Liga und den Vertreterinnen der Selbsthilfegruppen der Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. und der Endometriose-Vereinigung Austria an der Erstellung mitwirken.

Nach den Regeln der AWMF wurde in einer strukturierten Konsensuskonferenz unter Berücksichtigung der Interessenkonflikte und der Stimmberechtigung der Mandatsträger 28 Statements und 49 Empfehlungen formuliert und darüber abgestimmt.

Schwierig bei der Erarbeitung dieser Leitlinie war es, dass zu einigen Fragestellungen entsprechende Studien fehlen. Die vorhandene Literatur wurde nach einem fest definierten Algorithmus abgefragt und gefiltert. Somit ist die Leitlinie auf der besten derzeit verfügbaren Datenlage erstellt worden und ist überwiegend als koordinierte Expertenmeinung und Expertenkonsens nach Literaturdurchsicht anzusehen. Um die Defizite der Studienqualität und –quantität zu beheben wurde ein zusätzliches Kapitel mit Forschungsfragen erstellt.

Um einer einfachen Analyse und Strukturierung gerecht zu werden, erfolgte die Erstellung des Inhaltsverzeichnisses nach dem ICD-10 Code, auch wenn dadurch das häufig gemeinsame Auftreten unterschiedlicher Manifestationen nicht abgebildet wird. Dies ist der Komplexität der Erkrankung geschuldet. Nach einem allgemeinen Einführungsteil und der Bearbeitung von organspezifischen Eigenheiten finden sich anschließend die verschiedenen Lebenssituationen der Patientin mit Endometriose dargestellt.

Ziel der S2k-Leitlinie ist es, Handlungsempfehlungen für die Beratung und Therapie von Mädchen und Frauen mit diagnostizierter – oder mit Verdacht auf – Endometriose zu geben. Die Leitlinie soll es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten im klinischen Alltag ermöglichen, die Maßnahmen fundiert nach aktuellem Stand besprechen zu können.

Im weiteren Verlauf ist es geplant erstmals Qualitätsindikatoren nach AWMF-definierten Kriterien zu erstellen. Zudem soll den aktuellen Entwicklungen Rechnung getragen werden und ein sogenanntes „Living Guideline“ - Konzept entstehen, so dass die Leitlinie jährlich anhand eines definierten Algorithmus der Literaturabfrage aktualisiert und überprüft wird.

Wir danken dem Leitlinien-Sekretariat der DGGG, Frau Christina Meixner, Frau Dr. med. Karina Becker, Frau Dr. med. Sophia Antoniadis und Herrn Dr. med. Simon Blum für ihre Unterstützung sowie den beteiligten Fachgesellschaften und ihren ehrenamtlich tätigen Vertreterinnen und Vertretern ganz besonders für ihr Engagement zur Erstellung dieser Leitlinie. Alle Beteiligten haben sich nach bestem Wissen und Gewissen bemüht, die verfügbaren Informationen zusammenzustellen, um eine bestmögliche Versorgung für betroffene Patientinnen zu erreichen.

Stellvertretend für die Leitlinienautor\*innen, die Mandatsträger\*innen und die beteiligten Fachgesellschaften

PD Dr. Stefanie Burghaus  
(DGGG)

Dr. Sebastian D. Schäfer  
(DGGEF)

Prof. Dr. Uwe A. Ulrich  
(AGE)

Leitlinienkoordinatoren



## II. Leitlinieninformationen

### Template-Version

Version 2019-4-1

### Herausgeber

#### Federführende Fachgesellschaften

#### **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.**

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 - 5148 83340

Fax: +49 (0) 30 - 5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

#### **Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)**

Frankgasse 8/ Billrothhaus

AT-1090 Wien

[oeggg@oeggg.at](mailto:oeggg@oeggg.at)

<http://www.oeggg.at>

#### **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)**

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 686

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e. V.**

Geschäftsstelle DGGEF e. V.

Weißdornweg 17

D-35041 Marburg

Telefon: +49 (0)6420 – 93444

*info@dggef.de*

*http://www.dggef.de*

**Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) e.V.**

Geschäftsstelle der AGE

Habichtweg 7

D-21244 Buchholz

Telefon: +49 (0) 4181/ 28 10 75

Fax: +49 (0) 4181/ 29 15 99

*geschaeftsstelle@ag-endoskopie.de*

*http://www.ag-endoskopie.de*

**Repräsentiert durch den Präsidenten der DGGG**

Prof. Dr. med. Anton Scharl

Direktor der Frauenkliniken

Klinikum St. Marien Amberg

Mariahilfbergweg 7

D-92224 Amberg

Kliniken Nordoberpfalz AG

Söllnerstr. 16

92637 Weiden

**In Repräsentanz durch die Präsidentin der OEGGG**

PD Dr. med. Gunda Pristauz-Telsnigg

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Klinische Abteilung für Gynäkologie

Auenbruggerplatz 14

A-8036 Graz

**In Repräsentanz durch die Präsidentin der SGGG**

Dr. med. Irène Dingeldein

Praxis/ Belegärztin Lindenhofgruppe

Längmatt 32

CH-3280 Murten

**Repräsentiert durch den Präsidenten der DGGEF**

Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1

D-48149 Münster

**Repräsentiert durch den Präsidenten der AGE**

Dr. med. Bernd Holthaus

Chefarzt Frauenklinik

Krankenhaus St. Elisabeth gGmbH

Lindenstrasse 3-7

D-49401 Damme

## Leitlinienkoordinatoren / Ansprechpartner

Der hier genannten Koordinatoren haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

### **PD Dr. med. habil. Stefanie Burghaus**

Frauenklinik

Universitätsklinikum Erlangen

Universitätsstr. 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131/ 85 - 33553

Fax: +49 (0) 9131/ 85 – 36768

*Stefanie.Burghaus@uk-erlangen.de*

*www.frauenklinik.uk-erlangen.de*

### **Dr. med. Sebastian D. Schäfer**

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1

D-48149 Münster

Telefon: +49 (0) 251/ 83 – 44107

Fax: +49 (0) 251/ 83 – 44102

*SD.Schaefer@uk-muenster.de*

*www.ukm.de*

**Prof. Dr. med. Uwe Andreas Ulrich**

Chefarzt der Frauenklinik

Martin Luther Krankenhaus

Johannesstift Diakonie

Caspar-Theyß-Str. 27-31

D-14193 Berlin

Telefon: +49 (0) 30/ 8955 – 3311

Fax: +49 (0) 30/ 8955 – 3366

*Uwe.Ulrich@jsd.de*

*www.mlk-berlin.de*

**Leitlinien Sekretariat**

Frau Christina Meixner, Frau Dr. med. Karina Becker, Frau Dr. med. Sophia Antoniadis,  
Herr Dr. med. Simon Blum

Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Universitätsstr. 21-23

D-9154 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131/ 85-33553

Fax: +49 (0) 9131/ 85 – 36768

*fk-endometriose-leitlinie@uk-erlangen.de*

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

## Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/ oder koordinierender Leitlinienautor/in:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
PD Dr. med. habil. Stefanie Burghaus	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
Dr. med. Sebastian Schäfer	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF)
Prof. Dr. med. Uwe A. Ulrich	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie (AGE)

Die folgenden Fachgesellschaften/ Arbeitsgemeinschaften/ Organisation/ Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie e. V. (AGE)
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)
Arbeitsgemeinschaft für Kinder und Jugendgynäkologie e.V.
Arbeitsgemeinschaft universitärer Reproduktionsmedizinischer Zentren (URZ)
Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF)
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)

<b>DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein</b>
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
Europäische Endometriose-Liga (EEL)
Kommission IMed
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (ÖGGG)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Stiftung Endometriose-Forschung (SEF)
Tschechische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ČGPS)

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Dr. med. Monika Nothacker, MPH (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement) übernommen.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

<b>AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein</b>
Endometriose-Vereinigung Austria (EVA)
Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V.

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet):

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. Matthias Beckmann <sup>1, 2</sup>	Arbeitsgemeinschaft für Kinder und Jugendgynäkologie e.V.
Dr. PH Iris Brandes, Dipl. Kffr., MPH <sup>1, 2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
PD Dr. med. Christian Brünahl <sup>1, 2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)
	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
PD Dr. med. habil. Stefanie Burghaus <sup>1, 2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
Prim. Dr. med. Radek Chvatal	Tschechische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ČGPS)
Dr. med. Jan Drahoňovský <sup>2</sup>	Tschechische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Dr. med. Wojciech Dudek <sup>1, 2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Andreas Ebert <sup>2</sup>	Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Dr. med. Christine Fahlbusch	Arbeitsgemeinschaft für Kinder und Jugendgynäkologie e.V.
Prof. Dr. med. Tanja Fehm <sup>1, 2</sup>	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V.
Dr. med. Peter Martin Fehr <sup>2</sup>	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
PD Dr. med. Carolin C. Hack	Kommission IMed
Prof. Dr. med. Katharina Hancke <sup>1</sup>	Arbeitsgemeinschaft universitärer Reproduktionsmedizinischer Zentren (URZ)
	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Prof. Dr. med. Winfried Häuser <sup>1, 2</sup>	Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.
Dr. med. Volker Heinecke <sup>1, 2</sup>	Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Prof. Dr. med. Lars Christian Horn <sup>2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.
Dr. med. Christian Houbois <sup>1</sup>	Deutsche Röntgengesellschaft



Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. med. Christine Klapp <sup>2</sup>	Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF)
Dr. med. Heike Kramer	Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF)
Dr. med. Harald Krentel <sup>2</sup>	Europäische Endometriose-Liga (EEL)
Prof. Dr. med. Jan Langrehr <sup>2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
Dr. Heike Matuschewski <sup>2</sup>	Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V.
Frau Ines Mayer	Endometriose-Vereinigung Austria
Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner <sup>2</sup>	Stiftung Endometriose-Forschung (SEF)
Prof. Dr. med. Michael Mueller	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Prof. Dr. med. Andreas Müller <sup>1, 2</sup>	Kommission IMed
	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Frau Armelle Müller	Endometriose-Vereinigung Austria
Prof. Dr. med. Peter Oppelt <sup>2</sup>	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (ÖGGG)
Dr. med. Thomas Papatthemelis	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V.
Prof. Dr. med. Stefan P. Renner <sup>2</sup>	Europäische Endometriose-Liga (EEL)
Dr. med. Sebastian D. Schäfer <sup>1, 2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF)
Prof. Dr. med. Dietmar Schmidt	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.
PD Dr. med. Andreas Schüring	Arbeitsgemeinschaft universitärer Reproduktionsmedizinischer Zentren (URZ)
Prof. Dr. med. Karl-Werner Scheppe <sup>1, 2</sup>	Stiftung Endometriose-Forschung (SEF)
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Beata Seeber <sup>1, 2</sup>	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (ÖGGG)
PD Dr. med. Friederike Siedentopf <sup>1</sup>	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF e.V.)
Prod. Dr. med. Dr. h. c. Horia Sirbu	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Frau Daniela Söffge <sup>1, 2</sup>	Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V.
Prof. Dr. med. Uwe A. Ulrich <sup>1, 2</sup>	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie (AGE)
Prof. Dr. med. Kerstin Weidner <sup>1, 2</sup>	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)
	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
Dr. med. Isabella Zraik <sup>1</sup>	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.

<sup>1</sup> Teilnahme an der Online-Umfrage vom 12.-19.11.2019

<sup>2</sup> Teilnahme an der Konsensuskonferenz in Berlin am 22.11.2019

Folgend genannte AGs/Fachgesellschaften/Organisationen/Vereine wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt. Es wurde jedoch auf die Anfrage nicht zeitnah reagiert bzw. eine Teilnahme abgesagt und somit konnten keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung berücksichtigt werden.

Tabelle 5: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften (alphabetisch geordnet) usw.

AG Balneologie, Physiotherapie, Rehabilitation und Akupunktur in der Frauenheilkunde e.V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Naturheilkunde, Komplementärmedizin, Akupunktur und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde (NATUM e.V.)

## Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

### Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogramm



<b>Präsident und Vorstand der DGGG</b> Prof. Dr. Anton Scharl		
<b>Leitlinienbeauftragter</b> <b>AWMF-Leitlinienbeauftragter</b> Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	<b>Leitliniensekretariat</b> Dr. Paul Gaß, Dr. Gregor Olmes, Christina Meixner	
<b>Stellv. Leitlinienbeauftragter</b> Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	<b>Ehrevorsitzende</b> Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg	
<b>Delegierte der DGGG Leitlinienkommission</b>		
<b>Gynäkologische Onkologie</b> Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Tanja Fehm	<b>Wiederherstellende und plastische Gynäkologie</b> PD Dr. Max Dieterich Dr. Hermann Zoche	<b>Operative Gynäkologie</b> Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
<b>Reproduktionsmedizin</b> Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel	<b>Gynäkologische Endokrinologie</b> Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. Petra Stute	<b>Urogynäkologie</b> Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
<b>Pränatalmedizin</b> Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch	<b>Konservative Gynäkologie</b> PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David	<b>Geburtsmedizin</b> Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen
<b>Junges Forum</b> Dr. Vera Hepp Martin Weiss	<b>BLFG</b> Dr. Hermann Zoche Dr. Martina Gropp-Meier	<b>BVF</b> Dr. Christian Albring (Präsident) Dr. Klaus Doubek
<b>Österreichische Vertretung (OEGGG)</b> Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer		<b>Schweizerische Vertretung (SGGG)</b> Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. René Hornung

Stand: Dezember 2018

<http://www.dggg.de/leitlinien>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2018

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

**Leitlinienbeauftragter der DGGG**

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

**Leitlinienbeauftragter der SGGG**

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

**Leitlinienbeauftragter der OEGGG**

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

**Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG**

Dr. med. Paul Gaß, Christina Meixner

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

## Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 5.000 €. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen, die Moderation von Konsuskonferenzen durch eine externe unabhängige Methodikerin, Konsensuskonferenzen usw. Die Koordinatoren der Leitlinie und die Mandatsträger waren ehrenamtlich tätig. Es erfolgte keine inhaltliche Einflussnahme seitens der DGGG.

## Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie ist auf der Website der AWMF zu finden.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html>

## Zitierweise

Die Langversion dieser Leitlinie soll wie folgt zitiert werden, wenn bei Publikationen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015, August 2020).  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html>

## Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessengruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Patientenversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabelle(n) (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Publikation mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel.

## Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugswweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

## Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende simultane Verwendung aller Sprachformen verzichtet. Sämtliche weibliche Personenbezeichnungen gelten insofern für jegliches Geschlecht.

## Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

## Abkürzungen

Tabelle 6: Verwendete Abkürzungen

AI	Aromataseinhibitor
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPI	Brief Pain Inventory
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis Related Groups
EAM	Endometriose-assoziierte Malignome
EAOC	Endometriose-assoziiertes Ovarialkarzinom
EFI	Endometriose Fertility Index
etc	et cetera
FB	Fragebogen
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GAD	Generalized Anxiety Disorder
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormon
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
IEEP	International Endometriosis Evaluation Program
IVF	In-vitro-Fertilisation
JZ	Junktionalzone
KOK	Kombiniertes orales Kontrazeptivum
LNG-IUS	Levonorgestrel-haltige Intrauterinsystem
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institut of Health
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
PHQ	Patient Health Questionnaire
PMWA	Percutaneous Microwave Ablation
PRM	Progesteron-Rezeptor-Modulator
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
TENS	Transkutane Elektrische Nerven-Stimulation
TIE	Tief infiltrierende Endometriose
TVS	Transvaginaler Ultraschall



### III. Leitlinienverwendung

#### Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Endometriose ist eine der häufigsten Erkrankungen der Frau im reproduktiven Alter. Jährlich gibt es über 25.000 stationäre Aufenthalte wegen einer Endometriosediagnose mit steigender Tendenz in den letzten Jahren. Neben den individuellen Einschränkungen und Belastungen der Frau hat die Erkrankung auch eine ökonomische und gesundheitspolitische Relevanz. So folgen aufgrund der Beschwerden einer Endometriose oft Arbeitszeitreduzierungen, zyklisch wiederkehrende kurzfristige Krankmeldungen oder Frauen gehen trotz Beschwerden zur Arbeit bzw. bewältigen ihren Alltag mit reduzierter Leistungsfähigkeit.

Diese S2k-Leitlinie wurde verfasst, um Frauen mit Endometriose eine strukturierte und standardisierte Diagnostik und Therapie zukommen zu lassen. Sie soll somit Ärzten und Betroffenen sowie deren Angehörigen verständliche, einheitliche, neutrale und umfassende Informationen geben.

#### Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinien aus dem August 2013 ergaben sich wie folgt Änderungen:

- ➔ Anpassung des Inhaltsverzeichnis nach dem ICD10-Code, sowie Diskussion spezifischer Situationen von Patientinnen mit Endometriose.

Zur vorigen Leitlinien aus dem August 2013 ergaben sich wie folgt Neuerungen:

- ➔ Definition von Mandatsträger und Stellvertretern der Fachgesellschaften, Organisationen und Vereinen
- ➔ Durchführung einer systematischen Literaturrecherche nach einem definierten Algorithmus.

#### Fragestellung und Ziele

Frauen mit bereits diagnostizierter oder Verdacht auf Endometriose sowie Ärzte, die Frauen mit Endometriose behandeln, sollen über die Diagnostik, die Therapie, die weitere Versorgung und spezifische Situationen der Endometriose informiert und beraten werden.

Darüber hinaus sollen die Informationen die Grundlage zur gemeinsamen Therapieentscheidung u. a. in zertifizierten Endometriosepraxen/ -einheiten/ oder -zentren sein. Anschließend sollen die definierten Statements und Empfehlungen zur Entwicklung von *Qualitätsindikatoren* dienen.

## Versorgungsbereich

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor
- ➔ Teilstationäre Versorgungssektoren

## Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an alle Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose.

## Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➔ Gynäkologen in der Niederlassung
- ➔ Gynäkologen mit Klinikanstellung
- ➔ Reproduktionsmediziner
- ➔ Pathologen
- ➔ Urologen
- ➔ Viszeralchirurgen
- ➔ Radiologen
- ➔ Psychosomatiker/ Psychologen
- ➔ Schmerztherapeuten
- ➔ Rehabilitationsmediziner
- ➔ Patientinnen mit oder mit Verdacht auf Endometriose
- ➔ Interessenvertretung der Frauen, Kinder- und Jugendgynäkologen (Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- ➔ Allgemeinmediziner
- ➔ Pädiater
- ➔ Pflegekräfte

- ➔ Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit oder mit Verdacht auf Endometriose befasst sind (z. B. Stomatherapeuten)
- ➔ Kostenträger
- ➔ Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene

## Externe Begutachtung

Es fand keine externe Begutachtung der Leitlinie statt.

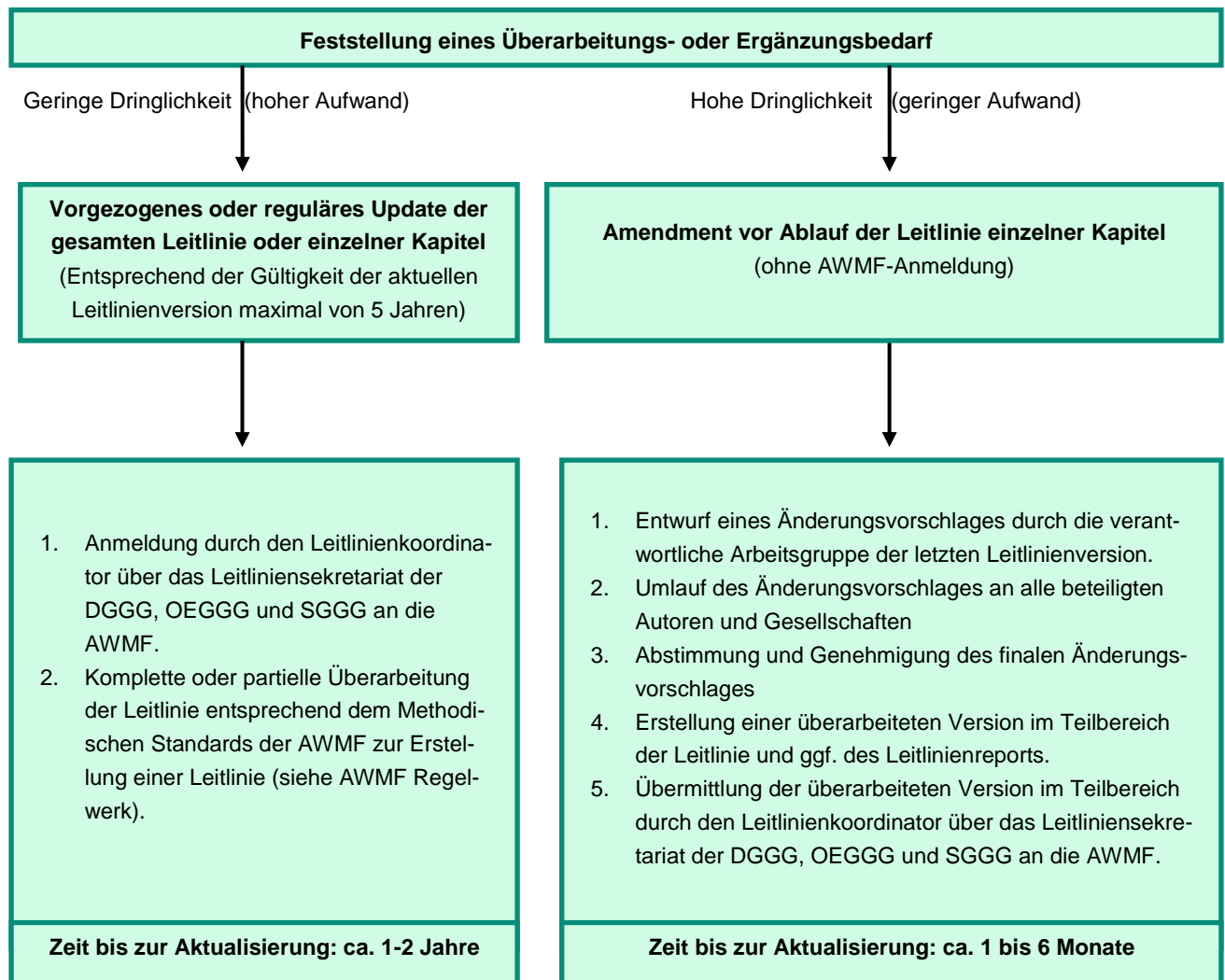
## Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im August 2020 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.09.2020 bis 31.08.2023. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

## Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer die federführenden Autoren der Leitliniengruppe bzw. nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

## Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation im Hinblick auf Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung, die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung und den verfügbaren Ressourcen vom Arzt geprüft werden.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz (s. Kapitel Leitliniendokumente). Folgende Maßnahmen wurden ergriffen, um die Implementierung von Empfehlungen und Statements dieser Leitlinie zu verbessern:

- ➔ Im Anhang findet sich ein Endometriose-spezifischer Fragebogen des „*International Endometriosis Evaluation Program*“ (IEEP) der bei Kontakt mit einer Patientin zur Anamneseerhebung angewendet werden kann. Das Dokument ist schreibgeschützt, erlaubt aber den Eintrag des jeweiligen Ansprechpartners und die Eingabe des Kliniklogos.

Weitere Praxiswerkzeuge wurden hinzugefügt:

- ➔ deutsche Version des *Kurzschmerzfragebogens* „*Brief Pain Inventory*“ (BPI)
- ➔ *Fragebogen der Deutschen Schmerzgesellschaft (Modul viszerale und urogenitale Schmerzen (für Frauen))*
- ➔ Gesundheitsfragebogen für Patienten  
*PHQ 15 (Patient Health Questionnaire, Modul „körperliche Beschwerden“)*  
*PHQ 4 (Patient Health Questionnaire, Modul „Screening auf Angst und Depression“)*  
*PHQ 9 (Patient Health Questionnaire, Modul „Depressivität“)*  
*GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Scale-7)*

## Addendum OEGGG und/ oder SGGG

Die Beteiligung der Patientenzielgruppe hat einen hohen Stellenwert bei der Erstellung der Leitlinie. Es waren die Patientenzielgruppen aus Österreich und aus Deutschland vertreten, in der Schweiz gibt es keine entsprechend organisierte Patientenzielgruppe.

Als Addendum für die SGGG wird zu Kapitel 5 unten „Versorgungsstrukturen für Patientinnen mit Verdacht auf bzw. mit Endometriose“ ergänzt, dass die symptomorientierte Diagnostik, wie die diagnostische (operative) Laparoskopie neben zertifizierten Endometriose-Sprechstunden und -Einheiten auch durch Fachärzte für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Schwerpunkt operative Gynäkologie und Geburtshilfe durchgeführt werden kann.

## IV. Methodik

### Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherchebasierte (S2e) und strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

### Literaturrecherche

Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, ist eine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrades nicht erforderlich. Es wurde dennoch eine systematisierte Literaturrecherche am 17.01.2019 in PubMed und Cochrane nach einem definierten Algorithmus durchgeführt.

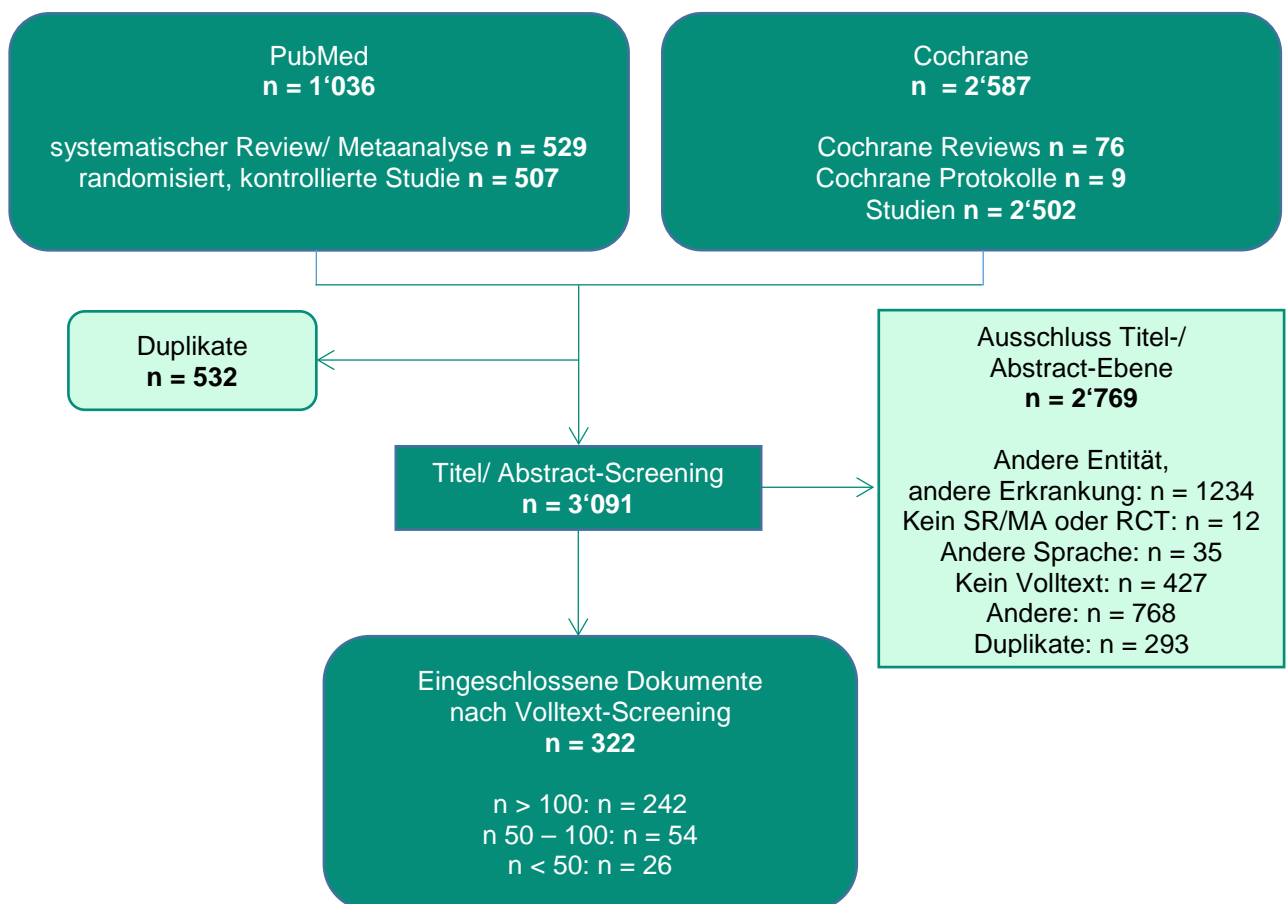
Es wurden Publikationen im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2018 berücksichtigt, die den MeSH Term „endometriosis“ oder die im Titel, im Abstrakt oder in den Schlüsselwörtern (nicht im Volltext) mindestens eines der folgenden Schlagwörter enthielten:

- endometrio\*
- adenomyo\*
- pelvi\* und pain\*
- dysmenorrh\*
- dysche\* oder
- dyspareun\*

Das Schlagwort dysur\* wurde aufgrund zu vieler unspezifischer Treffer und Publikationen zu Harnwegsinfektionen nicht berücksichtigt.

Anschließend erfolgte durch das Leitliniensekretariat ein Screening (*deutsch: eine Filteruntersuchung*) der Abstracts. Ausgeschlossen wurden Publikationen, die andere Entitäten oder Erkrankungen behandelten, die kein systematisches Review, keine Metaanalyse oder randomisierte, kontrollierte Studie darstellten, in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch abgefasst wurden und kein Volltext bzw. Duplikat verfügbar waren. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht. Ein entsprechendes Flussdiagramm zur Literaturrecherche ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Durchführung einer systematisierten Literaturrecherche in PubMed und Cochrane am 17.01.2019 mit Suchzeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2018.



n Anzahl, SR systematisches Review, MA Metaanalyse, RCT randomisierte kontrollierte Studie

Die eingeschlossenen Dokumente wurden zur Erstellung der Kapitel von den Mandatsträgern verwendet. Falls bestimmte Fragestellungen damit nicht zu beantworten waren oder es relevante ältere oder jüngere Studien gab, wurden diese unter Berücksichtigung der oben genannten Qualitätskriterien von den Autoren der Kapitel bedacht.

Eine Überarbeitung und Aktualisierung der Leitlinie mit einer erneuten Recherche nach oben genanntem Algorithmus ist für das Jahr 2021 geplant.

## Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit die Sicherheit bzw. Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses nach Abwägen erwünschter/ unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nichtzutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht beabsichtigt, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

## Statements

Sind fachliche Aussagen in dieser Leitlinie nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Feststellung gemeint, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden aufgrund des Status S2k nicht möglich.



## Konsensusfindung –und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturierten Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmten die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kam es zu Änderungen von Formulierungen etc.. Abschließend wurde abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt (siehe Leitlinienreport

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 51% der Teilnehmer

Die Verabschiedung einer Empfehlung bedarf nach dem AWMF Regelwerk mindestens eines Konsens (> 75% Zustimmung).

## Expertenkonsens

Wie bezeichnet, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke wird festgelegt wie bereits im Kapitel **Empfehlungsgraduierung** beschrieben – ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

## Leitlinienreport

Als Koordinatoren zur Leitlinienerstellung wurden Frau PD Dr. S. Burghaus (Erlangen, DGGG), Herr Dr. S. D. Schäfer (Münster, DGGEF) und Herr Prof. Dr. U. A. Ulrich (Berlin, AGE) benannt. Die Aktualisierung der Leitlinie wurde am 28.06.2018 durch den Leitlinienbeauftragten der DGGG Herrn Prof. Dr. M. W. Beckmann bei der AWMF angemeldet. Die relevanten zu beteiligenden Fachgesellschaften wurden mit der Bitte um Mitarbeit

bei der Leitlinienerstellung bzw. Benennung eines offiziellen Mandatsträgers angegeben.

25 AWMF- und Nicht-AWMF Fachgesellschaften, Organisationen, Vereine und Arbeitsgemeinschaften der DGGG haben ihre Teilnahme bekundet, sowie zwei Patientenzielgruppen. Von den 27 AGs/ Fachgesellschaften/ Organisationen/ Vereinen waren die Europäische Endometriose-Liga und die Tschechische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe nicht stimmberechtigt. Die Stiftung Endometriose Forschung e.V. erhielt in Absprache mit der AWMF ein Stimmrecht.

41 Mandatsträger und Stellvertreter wurden durch ein schriftliches Mandat als Fachvertreter über die Vorstände der beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften/ AGs/ Organisationen/ Vereinen benannt. Herr PD Dr. Ch. Brünahl (Hamburg, DKPM und DGPM), Frau Prof. Dr. K. Hancke (UlM, DGRM und URZ), Herr Prof. Dr. Müller (Karlsruhe, IMed und DGRM) und Frau Prof. Dr. K. Weidner (Dresden, DGPM und DKPM) hatten jeweils ein Doppelmandat (Mandatsträger und Stellvertreter).

Aus zeitökonomischen und finanziellen Gründen erfolgte die Kommunikation innerhalb der Leitliniengruppe überwiegend elektronisch. Die Leitlinienkoordinatoren erstellten vorerst ein Inhaltsverzeichnis, das zuerst die Behandlung der Grundprinzipien der Diagnostik und Therapie der Endometriose vorsieht, dann die spezifische Behandlung nach Lokalisation der Endometriose und abschließend die speziellen Situationen bei Patientinnen mit Endometriose.

Die Mandatsträger und Stellvertreter wurden um die Abgabe der Bearbeitungswünsche der jeweiligen Kapitel und der Interessenkonflikte gebeten. Die Angaben in den COI-Erklärungen wurde von den Koordinator\*innen unter Hinzuziehung von Frau Dr. Nothacker vorbesprochen, auf der Konsensuskonferenz vorgestellt, diskutiert und wie besprochen angenommen.

In einer Eröffnungsbesprechung per Telefonkonferenz wurde das Leitlinienprojekt allen Mandatsträgern und Stellvertretern vorgestellt. Damit alle teilnehmen konnten wurden folgende Termine angeboten: 24.06.2019, 25.06.2019, 28.06.2019 und 10.07.2019. Die Teilnehmer erhielten abschließend ein Protokoll und die Präsentation der Eröffnungsbesprechung.

Anschließend erfolgte die Arbeit in den Arbeitsgruppen entsprechend der Kapitelzuordnung der Mandatsträger und Stellvertreter mit den Ergebnissen der Literaturrecherche. Jedes Kapitel hatte einen Kapitelbeauftragten (Kapitelbeauftragter Mandatsträger mit fett markierter Schriftart unterhalb des Kapiteltitels), der für die Erstellung des jeweiligen Kapitels verantwortlich war.

Mit den Kapitelbeauftragten wurde am 23.10.2019 eine Telefonkonferenz zur Zwischenevaluation durchgeführt.

Durch die Koordinatoren wurde ein Manuskript bestehend aus den einzelnen durch die jeweiligen Kapitelbeauftragten verfassten Kapitel mit den dazugehörigen Statements und Empfehlungen erstellt und im Layout redaktionell vereinheitlicht. Das Manuskript

wurde mehrfach an alle Mitglieder zur Diskussion/ Korrektur des Leitlinienkommittees zirkuliert.

Im Vorfeld zur Konsensuskonferenz erfolgte vom 12.-19.11.2019 eine Vorabstimmung online mit Hilfe des Softwaretools „SurveyMonkey“. Hier konnten alle Mitglieder der Leitliniengruppe Änderungsvorschläge zu den Statements und Empfehlungen abgeben, die anschließend gesammelt und im Rahmen einer Konsensuskonferenz diskutiert und abgestimmt wurden. An der Online-Abstimmung haben 20 der 25 stimmberechtigten Mandatsträger teilgenommen (80 Prozent).

Die vorbereiteten Statements und Empfehlungen wurden in einer Konsensuskonferenz am 22.11.2019 im Haus der DGGG in Berlin durch die Koordinatoren oder die Kapitelverantwortlichen vorgestellt. In einem durch die zertifizierte, unabhängige Leitlinienberaterin Frau Dr. M. Nothacker moderierten Prozess wurden Nachfragen gestellt und Änderungsvorschläge aufgenommen entsprechend des Vorgehens einer Konsensuskonferenz nach dem NIH-Typ. An der Konsensuskonferenz haben 26 Mandatsträger und Stellvertreter teilgenommen, dadurch waren 23 von 27 wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften/ AGs/ Organisationen/ Vereinen vertreten. Die Tschechische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, sowie die Europäische Endometriose-Liga hatten einen Gaststatus und kein Stimmrecht, so dass 21 von 25 stimmberechtigten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften/ AGs/ Organisationen/ Vereinen (84 Prozent) (*siehe Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet):*) vertreten waren. Die Statements- und Empfehlungsvorschläge wurden formal abgestimmt unter Wahrung des vereinbarten Interessenskonfliktmanagements. Alle Statements und Empfehlungen wurden mit Konsens oder starkem Konsens verabschiedet bis auf ein Statement und eine Empfehlung, die zurückgestellt wurden.

Das Konsentierungsprotokoll wird auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Folgende Personen haben an der Erstellung des Leitlinientextes mitgewirkt bzw. an der Konsensuskonferenz und Vorabstimmung teilgenommen: siehe [Leitliniengruppe](#).

Der Leitlinientext und die Literatur wurden durch Frau PD Dr. S. Burghaus in das „Template“ zur Leitlinienerstellung eingearbeitet.

Nachträglich wurden folgende redaktionelle Änderungen durchgeführt:

- **Statement Kapitel 2.2** „*Endometriose ist das Vorkommen endometriumartiger Zellverbände bestehend aus endometrioiden Drüsenzellverbänden und/ oder Stromazellen und/ oder glatte Muskelzellen außerhalb des Cavum uteri.*“ Der Zusatz „*und/ oder glatte Muskelzellen*“ wurde entfernt, da er nicht zur allgemein akzeptierten Definition gehört.
- **Abbildung 7:** Im konsentierten Versorgungsalgorithmus wurde bei dem Versorgungsschritt „Kontrolle/ Konservative Therapie“ als Versorgungsstruktur *die Zertifizierte Endometriose-Sprechstunde/-Einheit/-Zentrum* zusätzlich zur (Spezialisierten) Frauenarztpraxis hinzugefügt.

- **Statement Kapitel 6.2** „Nach Entfernung von Endometriomen ist die Blutstillung mittels Naht der bipolaren Koagulation bzgl. der Schonung der ovariellen Reserve/ Funktion vermutlich überlegen.“ Das Statement wurde nachträglich aufgrund der Formulierung „vermutlich“ gelöscht. Eine Diskussion der Aussage findet im Begleittext statt.
- **Empfehlung Kapitel 7.5** „Endometriosepatientinnen sollten bei gezielter Nachfrage über das geringfügig erhöhte Krebsrisiko für ein Ovarialkarzinom informiert werden.“ Die Empfehlung wurde nachträglich gelöscht, da laut juristischer Beratung über Veränderungen, die die Lebensführung beeinträchtigen können aufgeklärt werden muss. Eine Diskussion der Aussage findet im Begleittext statt.

Das in das Template eingefügte Leitlinienmanuskript wurde zur Durchsicht der Fließtexte und der Statements und Empfehlungen an alle Mitglieder der Leitliniengruppe versendet. Abschließend wurde die Leitlinie formal durch die Vorstände der mitherausgebenden Fachgesellschaften verabschiedet und autorisiert.

## Interessenkonflikte

An alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 17.01.2018) verschickt. Diese wurde von den federführenden Leitlinienautoren zur Veröffentlichung zusammengefasst und ist tabellarisch angefügt ([Tabelle 9: Zusammenfassung und Umgang mit Interessenkonflikte](#)). Eine genaue Aufschlüsselung liegt den Leitlinienkoordinatoren vor und kann dort angefordert werden.

Der Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten regelt sich in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit der Autoren durch folgende vorher festgelegte Maßnahmen. Diese wurde für diese Leitlinie im Konsens mit der Leitliniengruppe wie folgt festgelegt:

- ➔ Mandatsträger oder Stellvertreter mit einem **hohen Interessenkonflikt in Bezug auf die Leitlinie**, d. h. Aktienbesitz über 1000 €, Patentbesitz, Drittmittel über 50.000 € (Ausnahme Grundlagenforschung) wurden vorab von der Leitlinienarbeit ausgeschlossen.
- ➔ Mandatsträger oder Stellvertreter mit einem **moderaten Interessenkonflikt in Bezug auf die Leitlinie**, d. h., Beratertätigkeit/Drittmittel oder Vortragshonorare > 5.000€/ Jahr (absolut) sollten nicht an der Bewertung der Evidenzen und der Konsensfindung teilnehmen.
- ➔ Mandatsträger oder Stellvertreter mit einem **geringen Interessenkonflikt in Bezug auf die Leitlinie**, d. h., Beratertätigkeit/Drittmittel oder Vortragshonorare < 5.000€/ Jahr (absolut) erhielten keine leitende Funktion innerhalb der Leitliniengruppe

Die Angaben in den COI-Erklärungen wurde von den Koordinator\*innen unter Hinzuziehung von Frau Dr. Nothacker vorbesprochen, auf der Konsensuskonferenz vorgestellt, diskutiert und wie besprochen angenommen.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der Leitliniengruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden:

Tabelle 9: Zusammenfassung und Umgang mit Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Beckmann, Matthias W.</b>	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Mitglied: Vorsitzender Zertifizierungskommis- sion Gynäkologische Krebszentren (DKG), Mit- glied Zertifizierungskom- mission von Brustzentren der DKG/ DGS, Mitglied des Fachausschusses Versorgungsmaßnahme und – forschung Deutsche Krebshilfe (DKH), Vorsit- zender Leitlinienkommis- sion der DGGG, Vorsit- zender des Tumorzent- rums dr Universität Erlan- gen-Nürnberg , Direktor des CCC -EMN	Keine
<b>Brandes, Iris,</b>	Nein	Nein	SEF Quali- fizierungs- kurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGRW, DGSMP, EEL, Endometriose Verei- nigung Deutschland e.V., Zentrum Patientenschu- lung, AKF	Keine
<b>Brühnahl, Christian</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DKPM, DGPFPG	Keine

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Burghaus, Stefanie</b>	Nein	Nein	SEF Quali- fizierungs- kurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DKG, AGE, AGUB, AGO, SEF, EEL, AG-CPC	Keine
<b>Chvatal, Radek</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
<b>Drahoňovský, Jan</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Tschechische Gesellschaft für Gynäko- logie und Geburtshilfe	Keine
<b>Dudek, Wojciech</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
<b>Ebert, Andreas</b>	Gedeon Richter	Gedeon Richter	GynDepe- sche	Nein	ESPARIOS, AKRENDO	Nein	Mitglied: DGGG, SEF, EEL, DRGGG, GGGB, BVF	Ja (Medikamentöse Therapie der Endo- metriose) Moderat Kein Stimmrecht (Stellvertreter)
<b>Fahlbusch, Christine</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AG Kinder- und Jugendgynäkologie, DGGG	Keine

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Fehm, Tanja</b>	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Mitglied: AGO, DGGG, DKG, AGE, SEF, BLFG	Keine
<b>Fehr, Peter Martin</b>	Nein	Bayer, Ge- deon Rich- ter	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied erweiterter Vor- stand AGE, SGS, SGUM	Ja (Medikamentöse Therapie der Endo- metriose) Gering Keine
<b>Hack, Carolin</b>	Nein	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Schriftführerin Kommission Integrative Medizin der AGO, Mandatsträgerin In- tegrative Medizin der GO, Leitlinienautor S2k-Leitli- nie Vulvakarzinom und S3-Leitlinie Zervixkarzi- nom	Keine
<b>Hancke, Katharina</b>	Nein	Bundesärz- tekammer	Nein	Facharzt- buch Gynä- kologie, Elsevier	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DGRM. DGGEF	Keine
<b>Häuser, Winfried</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Sprecher: S3-Leitlinie Fibromyalgiesyndrom,	Keine



	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Task Force der European Pain Federation  Mitglied: Leitliniengrup- pen M- Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Reizdarm	
<b>Heinecke, Volker</b>	Nein	Nein	SEF Quali- fizierungs- kurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVF, DGGG	Keine
<b>Horn, Lars Christian</b>	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Dt. Gesellschaft für Pa- thologie, International So- ciety of Gynecological Pathologists, AGO, DKG, British Association Gyna- eological Pathologists, Marburger Bund, Internat- ionale Akademie für Pa- thologie, German Divi- sion; Sächsische Landesärztekammer;	Keine
<b>Houbois, Christian</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, RSNA, AG Herz- und Ge- fäßdiagnostik, AG Uroradi- ologie, DEGUM, SCCR	Keine

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Klapp, Christina</b>	Nein	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÄGGF, DGGG, DÄB, Ki-Ju-Gyn, DDG	Keine
<b>Kramer, Heike</b>	Nein	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÄGGF, Ki-Ju- Gyn, FASD-Netzwerk Nordbayern, FASD- Deutschland	Keine
<b>Krentel, Harald</b>	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Ja (MMI Verlag)	Nein	Nein	Vorstand EEL e.V., Beirat SEF, SIG Reproductive Surgery ESGE, Präsident der DSGGG e.V., Vorsit- zender der AG FIDE e.V.	Keine
<b>Langrehr, Jan Michael</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGCH, DGAV	Keine
<b>Matuschweski, Heike</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Endometriose- Vereinigung Deutschland	Keine
<b>Mayer, Ines</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Selbsthilfegruppe Endo- metriose Vereinigung Austria (EVA)	Keine
<b>Mechsner, Sylvia</b>	Nein	Ferring	Nein	Nein	Ferring Phase II Studie,	Nein	Mitglied SEF, EEL, ESHRE, BGGG; DGGG, AGE	Ja (Medikamentöse Therapie der Endo- metriose)

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Grünenthal, Bayer			Gering  Keine, kein Stimm- recht (Stellvertre- ter)
<b>Mueller, dreas</b>	An-  Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Keine	GBG-Stu- dien, EC- LAT, TRUST	Keine	Mitglied AGImed, Endo- skopische OP-Verfahren, MIC-Kurse	Keine
<b>Mueller, Michael</b>	Bayer, Astra- Zeneca	Nein	Bayer, Ast- raZeneca	Nein	Bayer	Nein	Mitglied: AG Gynäkologie Endoskopie	Keine
<b>Müller, Armelle</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Selbsthilfegruppe Endo- metriose Vereinigung Austria (EVA)	Keine
<b>Oppelt, Peter</b>	Nein	Nein	Nein	Practical Manual on Endoscopic Surgical Treatment of Endome- triosis	TEMACC	Nein	Mitglied: DGGG, OEGG, WES, EEL, SEF, AGO	Keine

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Papathemelis, Thomas</b>	Nein	Nein	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
<b>Renner, Stefan P.</b>	Nein	Nein	Johnson und John- son, Erbe Elektrome- dizin, Ge- deon Rich- ter, Jen- apharm	Nein	Nein	Nein	Mitglied: EEL, DGGG, Sprecher Finanzierungs- kommission, AGE, Beirat SEF	Ja (Medikamentöse Therapie der Endo- metriose) Gering Keine, kein Stimm- recht (Gaststatus)
<b>Schäfer, Sebastian D.</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGE, SEF, DEGUM, AGCPC	Keine
<b>Schmidt, Dietmar</b>	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Ge- sellschaft für Pathologie	Keine
<b>Schüring, Andreas</b>	Nein	Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja (Medikamentöse Therapie der Endo- metriose) Gering Keine

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Schweppe, Karl-Werner</b>	Nein	Abbott Ja- pan	Jenapharm	Nein	Nein	Nein	Mitglied: SEF	Ja (Medikamentöse Therapie der Endo- metriose) Moderat Keine Abstimmung im Kapitel 4.1
<b>Seeber, Beata</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Ferring	Nein	Mitglied: ESHRE	Keine
<b>Siedentopf, Frie- derike</b>	Nein	DGPFG	Ja (Kein Bezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Dt. Gesellschaft für Psy- chosomatische Frauenheil- kunde	Keine
<b>Sirbu, Horia</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
<b>Söffge, Daniela</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Endometriose Vereinigung Deutschland	Keine
<b>Ulrich, Uwe Andreas</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, AGE	Keine
<b>Weidner, Kerstin</b>	Nein	DGPFG	LÄK	Thieme, Hogrefe, Deutscher ÄV	Nein	Nein	Mitglied: DGPFG, DGPM, DKPM	Keine

	Berater- bzw. Gut- achter-tätig- keit	Mitarbeit in einem Wis- senschaft- lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor- trags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Au- toren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchfüh- rung klini- scher Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urhe- berrecht, Ak- tienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesell- schaften, klinischer Schwer- punkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Zraik, Isabella M.</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Ge- sellschaft für Urologie, European Association for Urology	Keine

# 1 Epidemiologie, Ätiologie, Morbidität und Manifestation der Endometriose

*I. Brandes, A. D. Ebert*

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen, allerdings variieren die vorliegenden Kennzahlen zur Prävalenz und Inzidenz je nach klinischer Situation und sind darüber hinaus durch selektive Betrachtung beeinflusst. Daten zur Behandlungsprävalenz (d.h. dokumentierte Kontakte in einer Versorgungs- oder Behandlungseinrichtung) reichen von 0,8% bis 2% [1]. Die höchsten Prävalenzen betrafen die Altersgruppe 35 - 44 Jahre bzw. 40 - 45 Jahre [2], Adolescentinnen waren in einer Studie in der Altersgruppe von 10 bis 15 Jahren mit 0,05 % und von 15 bis 20 Jahren mit 1,93 % aller an Endometriose erkrankten Frauen vertreten. Betroffene in der Postmenopause machten 2,55 % aus [3]. Die Inzidenzraten wurden mit 1,4 bis 7,2 [1] pro 1.000 angegeben, vom Statistischen Bundesamt sind belastbare Daten in Höhe von rund 28.000 [4] Krankenhausaufenthalten im Jahr 2017 mit der Indikation Endometriose belegt.

Diese Angaben unterschätzen das Vorkommen aufgrund einer nicht bekannten Dunkelziffer nicht diagnostizierter oder falsch codierter Fälle, während Angaben von 30% bis 50% die Prävalenz überschätzen, da sie in Populationen unter Risiko z.B. bei bestehender Infertilität und/ oder Schmerzzuständen ermittelt wurden [5-8]. Grundsätzlich besteht diesbezüglich weiterhin ein erheblicher Forschungsbedarf, zudem sind die Studien häufig durch kleine Fallzahlen und fehlende Methodenqualität gekennzeichnet.

Konsensbasiertes Statement 1.S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Verlässliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Endometriose liegen nicht vor.	

Verschiedene Konzepte wurden entwickelt, um die möglichen Ursachen für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung zu beschreiben (z.B.: Implantationstheorie [9], Zöliom-Metaplasie-Theorie [10], Archimeta- bzw. „Gewebe-Verletzungs-und-Reparatur-Konzept“ [11,12], ohne dass eine abschließende befriedigende Erklärung gefunden wurde. Vielmehr wird unter Zusammenführung der unterschiedlichen Konzepte davon ausgegangen, dass genetische Defekte und epigenetische Phänomene sowie weitere Einflüsse die Voraussetzungen dafür bilden, dass bei der Implantation sowie der Metaplasie in einem für die Zellen fremden Milieu die für die Ausbildung der jeweiligen

Endometrioseherde spezifischen Veränderungen stattfinden. Als wichtige einflussgebende Faktoren werden bei diesem Prozess Hyperperestaltik – hervorgegangen aus evolutionsbiologisch bedingten Anpassungen [12], Hyperöstrogenisierung, Hyperperestaltik, inflammatorische und immunologische Prozesse, der Prostaglandin-Stoffwechsel, Angiogenese oxidativer Stress und verschiedenes mehr angesehen [13-15]. Ausgehend davon, dass umfangreiche inflammatorische Reaktionen vorliegen und multiple immunologische Veränderungen sowohl im Peritoneum, als auch in der Peritonealflüssigkeit nachweisbar sind [16] und diese mit dem Vorkommen entsprechender Läsionen assoziiert sind, wird mit Blick auf mögliche Therapieansätze der chronischen Inflammation eine immer größer werdende Bedeutung im Pathogeneseablauf zugesprochen.

Die Erkrankung tritt fast ausschließlich bei Frauen im geschlechtsreifen Alter und mit einer gewissen familiären Häufung auf, weshalb genetische und hormonelle Aspekte bei der Erforschung der Ätiologie und Pathogenese eine wichtige Rolle einnehmen. Verschiedenste Gen-Polymorphismen wurden auf einen möglichen Zusammenhang mit der Endometriose untersucht, allerdings mit eher schwach signifikanten und teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Trotz dieser wenig belastbaren Ergebnisse scheint sich in asiatischen Populationen häufiger ein Zusammenhang mit den Genvariationen zu zeigen als in kaukasischen Populationen (z.B. [17-22]). Die vorliegenden Ergebnisse können jedoch nur als Ansatzpunkte für weitere vertiefende Untersuchungen gesehen werden, um spezifische Marker für die Erkrankung zu identifizieren und darauf aufbauend Bluttests zu entwickeln [23].

Auf Populationsebene zeigen sich statistisch relevante Häufungen bestimmter Komorbiditäten (z.B. Allergien und Autoimmunerkrankungen) mit der Endometriose. Unklar ist jedoch, inwieweit die Endometriose als Risikofaktor, als auslösender Faktor oder assoziativ anzusehen ist [24,25].

Verschiedenste Risikofaktoren wurden hinsichtlich eines statistischen Zusammenhangs mit Endometriose untersucht. Als häufige Einflussfaktoren konnten eine Zyklusdauer ( $\leq 27$  Tage) [26], die Dauer der Periodenblutung sowie die Anzahl der Schwangerschaften und Fehlgeburten identifiziert werden. Für weitere potentielle Faktoren wie Alter bei Menarche, Einnahme der Pille, BMI (z.B. [27,28]), Raucherstatus (z.B. [29]), Koffeinkonsum (z.B. [30]), Ernährungsgewohnheiten (z.B. [31]), körperliche Aktivität (z.B. [32]) liegen keine eindeutigen und/ oder belastbaren bzw. teilweise widersprüchliche Erkenntnisse vor [33]. Vereinzelt liegen auch Hinweise auf risikobehaftete Umwelteinflüsse vor. So wurden Chemikalien wie Polychlorierte Biphenyle, Bisphenol A sowie Phthalate in Zusammenhang mit Genveränderungen und inflammatorischen Prozessen gebracht [15,34].



### Konsensbasiertes Statement 1.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Aufgrund der unklaren Ätiologie der Endometriose ist eine kausale Therapie nicht möglich.

Literatur: [35]

Die Endometriose verursacht eine bemerkenswerte Morbidität. Die vielfältigen Beeinträchtigungen in Alltag und Beruf sowie der Lebensqualität konnte für verschiedene Studienpopulationen belegt werden [36]. Leitsymptome sind unterschiedlichste Schmerzzustände sowie Fertilitätseinschränkungen [37]. Eine gegenüber der Vergleichsbevölkerung erhöhte Mortalität ist nicht bestätigt [38].

Die volkswirtschaftliche Bedeutung durch medizinischen Aufwand und Arbeitsausfall ist beachtlich. Für die gesellschaftliche Belastung liegen Daten vor, die die Folgen häufiger Produktivitätsverluste und Leistungsminderungen der Betroffenen als wichtigste Kostenparameter identifiziert haben [39]. Die Bedeutung der Erkrankung erschließt sich aus dem Umstand, dass (sehr) junge Frauen erkranken, die teilweise über einen langen Zeitraum in ihrer produktiven und reproduktiven Lebensphase beeinträchtigt sind [40]. Trotzdem ist die Erkrankung in der klinischen und basiswissenschaftlichen Forschung unterrepräsentiert. Das Dilemma der Endometriose besteht einerseits in dem langen Intervall zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der korrekten Diagnose - in Österreich und Deutschland im Durchschnitt 10 Jahre [41] - und andererseits in den wiederholten Operationen bei chronischem Verlauf der Erkrankung. Die Endometriose ist pathologisch-histologisch eine benigne Erkrankung. Sie kann sich aber durch infiltratives Wachstum organübergreifend ausbreiten und ausgedehnte Operationen erfordern.

In abnehmender Häufigkeit sind befallen: Beckenperitoneum, Ovarien, Ligg. sacrouterina, Septum rectovaginale/ Fornix vaginae sowie extragenitale Manifestationen (z. B. Rektosigmoid und Harnblase). Die Inzidenzen des Befalls von Uterus (Adenomyosis uteri) und Tube sind nicht genau bekannt. Seltene aber typische extragenitale Lokalisationen sind das Zwerchfellperitoneum [42], die Appendix vermiformis und der Nabel [43]. Endometriose kommt weiterhin in Operationsnarben nach Hysterektomie, Sectio caesarea und Episiotomie bzw. Dammrissen vor [44-47]. Hierfür wird als Ursache die mechanische Übertragung von Endometriumpartikeln diskutiert. Manifestationen in Milz, Lunge, Nieren, Gehirn oder im Skelett sind Raritäten.

Es werden unterschiedliche Theorien zu möglichen Gemeinsamkeiten oder Unterschieden der Endometriose-Lokalisationen diskutiert. Unklar ist auch, inwieweit unterschiedliche Manifestationen zeitgleich oder zeitversetzt auftreten. So wird für die Adenomyo-

sis uteri ein höheres Alter bei Diagnosestellung dokumentiert. Exacoustos et al. belegen, dass Endometriosezysten im Ovar fast immer mit Bauchfellendometriose, Adenomyosis uteri, tief infiltrierender Endometriose oder anderen Läsionen einhergehen [48].

## 2 Grundprinzipien der Klassifikation der Endometriose (klinisch/intraoperativ, histologisch, DRG-System)

*S. P. Renner, S. Burghaus, A. D. Ebert, P. M. Fehr, L.-Ch. Horn, D. Schmidt, K.-W. Schweppe*

### 2.1 Klinische/intraoperative Klassifikation der Endometriose

*S. P. Renner, S. Burghaus, A. D. Ebert, P. M. Fehr, K.-W. Schweppe*

Man unterscheidet klinisch/intraoperativ je nach Lokalisation und Ausdehnung zwischen folgenden Endometrioseentitäten:

- ➔ Peritoneale Endometriose,
- ➔ Ovarielle Endometriose,
- ➔ Tief infiltrierende Endometriose (z.B. Douglas, Vagina, Darm, Haut/Narbe, sowie weitere seltene Lokalisationen),

(Als tief infiltrierende Endometriose werden Endometrioseherde bezeichnet, die die Oberfläche (meist das Peritoneum) überschreiten und in das benachbarte Gewebe oder Organe hineinwachsen und dabei eine Infiltration von mindestens 0,5 cm aufweisen [49]),

- ➔ Adenomyosis uteri.

Die am meisten verbreitete klinische/ intraoperative Klassifikation ist die Klassifikation der American Society for Reproductive Medicine, der rASRM Score (ehemals American Fertility Society, AFS). Die Klassifikation beschreibt die makroskopische Ausdehnung der Endometriose und Adhäsionen nach intraoperativen Gesichtspunkten. Anhand der Größe/Ausdehnung der Endometriose werden Punkte für die ovarielle, die peritoneale Endometriose und Adhäsionen vergeben. Die Addition ergibt dann einen kumulativen Punktwert, der je nach Höhe die Endometriose als minimal, gering, mäßig oder schwer bezeichnet wird (Abbildung 3).

Abbildung 3: rASRM (American Society for Reproductive Medicine) Score (Version 1996) modifiziert nach [50]

Endometriose		< 1 cm	1 – 3 cm	>3cm	Punktzahl	
Peritoneum	oberflächlich	1	2	4		
	tief	2	4	6		
Ovar	rechts	oberflächlich	1	2	4	
		tief	4	16	20	
	links	oberflächlich	1	2	4	
		tief	4	16	20	
<b>Gesamt-Endometriose-Implantat-Punkte</b>						
Douglasobliteration		teilweise		komplett	Punktzahl	
		4		40		
Adhäsionen		bis 1/3	bis 2/3	über 2/3	Punktzahl	
Ovar	rechts	zart	1	2	4	
		dicht	4	8	16	
	links	zart	1	2	4	
		dicht	4	8	16	
Tube	rechts	zart	1	2	4	
		dicht	4*	8*	16	
	links	zart	1	2	4	
		dicht	4*	8*	16	
<b>Gesamt-Adhäsions-Punkte (einschließlich Douglas)</b>						
* bei komplettem Tubenverschluss auf 16 Punkte erhöhen						
<b>Gesamt-Endometriose-Implantat-Punkte</b>						
<b>Gesamt-Adhäsions-Punkte (einschließlich Douglas)</b>						
<b>Gesamt-Punkte = rASRM Score:</b>						
rASRM Score	1 – 5 Punkte		rASRM Stadium		I (minimal)	
	6 – 15 Punkte				II (gering)	
	16 – 40 Punkte				III (mäßig)	
	> 40 Punkte				IV( schwer)	

Der rASRM-Score ist die weltweit wahrscheinlich am meisten genutzte Klassifikation. Die internationale Verbreitung ist ein Vorteil dieser Klassifikation, wenn es um die Planung und Vergleichbarkeit prospektiv angelegter Studien geht. Eine entscheidende Schwäche der Klassifikation ist jedoch, dass es keine Korrelation des Punktwertes (score) mit Schwangerschaftsraten, Rezidivraten oder Schmerzwerten gibt. Auch wird

dabei ausschließlich das makroskopische Erscheinungsbild klassifiziert. Die Interobserver-Variabilität ist mit bis zu 40 % hoch. Dies bedingt, dass die vergleichende Aussagekraft selbst unter Experten gering ist. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei rein makroskopischer Diagnose der Endometriose es selbst unter Experten bei >20 % der Fälle zu einer falsch positiven Rate in der Diagnostik kommt, d.h. 20 % der intraoperativ als „Endometriose“ eingeschätzte Befunde können histopathologisch nicht bestätigt werden [51]. Aus diesem Grund ist eine histopathologische Bestätigung der makroskopisch vermuteten Endometriose sinnvoll. Alternative Klassifikationen für die peritoneale und ovarielle Endometriose, die die Schwächen des rASRM aufheben, fehlen.

### Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei der intraoperativen Verdachtsdiagnose einer Endometriose sollte eine histologische Diagnosesicherung durchgeführt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Der rASRM Score (Version 1996) soll bei allen Operationen mit der Verdachtsdiagnose Endometriose erfasst werden.

Der rASRM Score beschreibt die peritoneale und ovarielle Endometriose. Die tief-infiltrierende Endometriose (TIE) wird nicht berücksichtigt. Um diesen Mangel zu beheben hat eine deutschsprachige Arbeitsgruppe die Enzian-Klassifikation entwickelt [52]. Hierbei wird in 3 anatomischen Ebenen, bzw. Kompartimenten die TIE klassifiziert. Ähnlich der onkologischen Klassifikation werden die Knoten nach Größe in 3 Stadien eingeteilt: 1: < 1 cm, 2: 1-3 cm und 3. >3 cm (Abbildung 4).

Abbildung 4: Enzian-Klassifikation (Version 2011) modifiziert nach [53]

	Kompartiment A Septum rectovaginale/ Vagina	Kompartiment B Lig. sacrouterinum/ Beckenwand	Kompartiment C Rektum
<b>Grad 1:</b> < 1 cm	A1	B1	C1
<b>Grad 2:</b> 1 – 3 cm	A2	B2	C2
<b>Grad 3:</b> > 3 cm	A3	B3	C3
<b>Weitere Lokalisationen:</b>			
<b>Uterus</b>	FA		
<b>Harnblase</b>	FB		
<b>Ureter</b>	FU		
<b>Darm</b>	FI		
<b>Andere</b>	FO		

Ein Hauptvorteil der Enzian-Klassifikation gegenüber anderen ist, dass tief infiltrierende Knoten nach Größe beschrieben werden. Tief infiltrierende Knoten sind häufig als Schmerzursache bei betroffenen Patientinnen führend und verantwortlich für postoperative Morbidität, insbesondere für Sensibilitäts- und Blasenentleerungsstörungen. Die Klassifikation ist deshalb entwickelt worden, um bereits präoperativ das Risiko für postoperative Komplikationen und Morbiditäten abzuschätzen.

### Konsensbasierte Empfehlung 2.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Enzian-Klassifikation (Version 2011) soll bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose inklusive der Adenomyosis uteri erfasst werden.

### Konsensbasiertes Statement 2.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Symptome Schmerz und Sterilität werden mit dem rASRM Score und der Enzian-Klassifikation nicht erfasst. Die Klassifikationen sagen darüber hinaus den Krankheitsverlauf nicht voraus.

Der Endometriosis Fertility Index (EFI) beschreibt die makroskopischen Veränderungen der Adnexe gemeinsam mit anamnestischen Kriterien. Auch hier führt ein Punktesystem

abschließend zu einer Einschätzung, wie hoch die Chance für die Patientin ist, innerhalb von 36 Monaten schwanger zu werden (Abbildung 5).

Abbildung 5: Endometriose Fertility Index modifiziert nach [54]

Adnex-Funktions (AF) Score postoperativ					
Score	Beschreibung		links	rechts	gesamt
4 =	normal	<b>Tuben</b>			
3 =	leichte Dysfunktion	<b>Fimbrien</b>			
2 =	mäßige Dysfunktion	<b>Ovarien</b>			
1 =	schwere Dysfunktion	<b>Niedrigster Score</b>		+	=
0 =	entfernt/ funktionslos	Zur Berechnung des AF-Scores werden jeweils die niedrigsten Scores von links und rechts addiert. Ist das Ovar auf einer Seite entfernt, wird zur Berechnung des AF-Score der niedrigste Score der anderen Seite verdoppelt.			

ENDOMETRIOSE FERTILITÄTS INDEX (EFI)					
anamnestische Faktoren			chirurgische Faktoren		
Faktor	Beschreibung	Punkte	Faktor	Beschreibung	Punkte
<b>Alter</b>	≤ 35 Jahre	2	<b>Adnex-Funktions (AF) Score</b>	7 – 8 (hoch)	3
	36 – 39 Jahre	1		4 – 6 (mäßig)	2
	≥ 40 Jahre	0		1 – 3 (niedrig)	0
<b>Dauer der Sterilität</b>	3 Jahre	2	<b>rASRM Endometriose Implantat Punkte</b> (s. Abbildung 3)	< 16	1
	> 3 Jahre	0		≥ 16	0
<b>Schwangerschaftsanamnese</b>	mind. 1 Schwangerschaft	1	<b>rASRM Score</b> (s. Abbildung 3)	< 71	1
	bisher keine Schwangerschaft	0		≥ 71	0
<b>Gesamt anamnestische Faktoren</b>			<b>Gesamt chirurgische Faktoren</b>		
<b>EFI = anamnestische + chirurgische Faktoren:</b>			<input type="text"/>		

## 2.2 Histologische Klassifikation der Endometriose

*L.-Ch. Horn, D. Schmidt*

Aus histopathologischer Sicht besteht ein breites differenzialdiagnostisches Spektrum der Endometriose, das lokalisationsabhängig ist und nachfolgend kurz zusammengefasst wird.

### **Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose**

Die Diagnose der typischen Endometriose mit dem Nachweis endometrialer Drüsen und umgebendem Stroma bereitet in der Regel kein diagnostisches Problem [55]. Frische und ältere Stromablutungen sowie pigmentspeichernde Histiozyten können vorkommen, seltener sind eine läsionale und periläsionale Fibrose sowie eine glattmuskuläre Metaplasie. Das endometriale Stroma ist immunhistochemisch positiv für CD 10, die Histiozyten reagieren positiv für CD 68. Insbesondere bei älteren Frauen und/oder nach vorangegangener medikamentöser Therapie der Endometriose können endometriale Drüsen fehlen oder sie sind nur fokal nachweisbar. Bei fehlendem Nachweis endometrialer Drüsen können (insbesondere bei peritonealen Biopsien) Stufenschnitte hilfreich sein. Lassen sich keine Drüsen und nur endometriales Stroma nachweisen, wird dies als stromale Endometriose bezeichnet [55,56].

### Konsensbasiertes Statement 2.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Endometriose ist das Vorkommen endometriumartiger Zellverbände bestehend aus endometrioiden Drüsenzellverbänden und/ oder Stromazellen außerhalb des Cavum uteri.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen, insbesondere bei der extra-genitalen Endometriose, sind die Endosalpingiose, die Endozervicose, die sog. Müllerianose, reaktive mesotheliale Proliferationen sowie maligne Tumoren [55,57-60] und in der Harnblase das nephrogene Adenom [59]. Die wichtigsten immunhistochemischen Marker zu den wesentlichsten Differenzialdiagnosen sind in nachstehender Tabelle (*Tabelle 10 Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose* [55,58-60]) zusammengefasst. Empfehlenswert ist der Einsatz eines immunhistochemischen Panels, welches im Falle der differenzialdiagnostischen Abklärung nicht-neoplastischer Veränderungen die Marker CK 7, CK 20, ER, CD 10 und ggf. CDX-2 bzw. SATB-2 umfasst.

Lassen sich auch nach Anfertigung von Stufenschnitten und ggf. immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen nur reaktive Veränderungen (wie Fibrose, Einblutungen, Histiozyten bzw. Hämosiderophagen) nachweisen, kann in einem Kommentar zur Diagnose



erwähnt werden, dass diese Veränderungen vereinbar sind mit einer Endometriose, diese sich jedoch morphologisch nicht zweifelsfrei verifizieren lässt.

Tabelle 10: Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose [55,58-60]

	Positive Marker	Negative Marker
Endometriose <sup>1</sup>	ER, PR, Pax-8, CK 7, Ber-EP-4, p16 <sup>2</sup> , p53wt <sup>3</sup> , Vimentin	Calretinin, Mesothelin, CK 5/6
Endosalpingiose/ Müllerianose/ Endozervikose	ER, PR, Pax-8, CK 7, Ber-EP-4, p16 <sup>2</sup> , p53wt <sup>3</sup>	Calretinin, Mesothelin, CK 5/6, Vimentin
Mesotheliale Proliferate	ER, PR, Pax-8, CK 7, Calretinin, Mesothelin, CK 5/6, p16 <sup>2</sup> , p53wt <sup>3</sup> ,	Ber-EP-4, Vimentin
Kolorektales Karzinom	CK 20, CDX-2, SATB-2 <sup>4</sup> , p53, P 504-S	CK 7 <sup>5</sup> , PAX-8, p16, Vimentin
Adenokarzinom der Cervix uteri	CK 7, PAX-8, p16 (block staining), p53wt, HPV-Nachweis <sup>7</sup>	CK 20, P 504-S, SATB-2, (CDX-2) <sup>6</sup> , Vimentin
Ovariakarzinom	CK 7, Pax-8, WT-1, ER, PR, p16, p53 (mutator Phenotyp) <sup>3</sup>	CK 20, P 504-S, Vimentin

<sup>1</sup> Das umgebende endometriale Stroma positiv gegenüber CD 10, periläsionale Histiozyten CD 68 positiv, ggf. Nachweis von Hämosiderophagen mit positiver Berliner Blau Reaktion

<sup>2</sup> Fleckförmige, zytoplasmatische Reaktivität

<sup>3</sup> wt-Färbung: schwache und mäßige nukleäre Reaktivität <80% der Drüsenepithelien, im Gegensatz zur sog. mutator-Färbung mit entweder starker nukleärer Reaktivität >80% der Zellen oder vollständig negative Reaktivität

<sup>4</sup> Die Färbestärke und/oder der Prozentsatz positiver Tumorzellen nimmt von distal nach proximal ab (d.h. Rektum >> Colon ascendens)

<sup>5</sup> Kann bei rechtsseitigen Dickdarmkarzinomen positiv sein

<sup>6</sup> CDX-2 kann in muzinösen Zervixkarzinomen positiv sein

<sup>7</sup> Spezielle morphologische Subtypen des Adenokarzinoms der Cervix uteri können HPV negativ sein

Endosalpingiose = Nachweis von Drüsen, die von Epithel ausgekleidet sind, die an Tubenepithel erinnern außerhalb des Uterus, der Tuben bzw. Ovarien

Endozervikose = Nachweis zylinderepithelal ausgekleidete Drüsen, die an endozervikales Epithel erinnern außerhalb der Cervix uteri bzw. des Uterus.

Müllerianose = i.d.R. organoid aufgebaute Läsion mit einer Mixtur aus endometrialen, endozervikalen und an Tubenepithel erinnernde Drüsen, ggf. mit Nachweis umgebenden endometrialen Stromas

### Konsensbasierte Empfehlung 2.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die primäre histologische Diagnose einer Endometriose erfolgt durch die Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Bei negativer histologischer Diagnose einer makroskopisch vermuteten Endometriose sollten Zusatzuntersuchungen (z.B. zusätzliche Stufenschnitte, CD10- oder Hämosiderin-Färbung) durchgeführt werden.

Lokalisationsbezogen wird die Morphologie der Endometriose kurz zusammengefasst:

#### Endometriose des Corpus uteri

Die Endometriose des Corpus uteri ist die häufigste Form der Endometriosis genitalis interna. Unter streng allgemeinpathologischen Gesichtspunkten stellt der Nachweis ektopen Endometriums im Myometrium ohne perifokale Veränderungen eine Endometriosis uteri dar. Kommt es periläsional zu einer reaktiven (meist konzentrisch angeordneten) Proliferation des Myometriums, liegt eine Adenomyosis uteri vor. Im angloamerikanischen Schriftraum wird jedoch jeder Nachweis ektopen Endometriums im Myometrium als Adenomyosis uteri bezeichnet und alle anderen Endometrioselokalisierungen als Endometriose [61].

Für die histopathologische Diagnose der uterinen Endometriose gibt es keine allgemein akzeptierte Definition [61-65].

Als Faustregel kann gelten, dass eine endometrium-nahe Endometriose oftmals einen histopathologischen Zufallsbefund darstellt und ein Teil der tiefer im Myometrium liegenden Endometrioseherde makroskopisch als myometrane Architekturstörung in Erscheinung treten können [64]. Einzelne Studien berichten über eine Zunahme der klinischen Symptome mit zunehmender Tiefenlokalisierung der Endometriose innerhalb des Myometriums [66].

Histologisch ist die Grenze zwischen Endo- und Myometrium nicht scharf sondern un-  
dulierend [64].

Die gebräuchlichste histopathologische Definition der uterinen Endometriose beinhaltet den Nachweis des Endometrioseherdes im Myometrium in einem Abstand zur endo-myometranen Grenze von einem mittelgroßen Objektivfeld (100-fache Vergrößerung). Metrisch entspricht dies 2.5 mm [62,63,65].

### Konsensbasiertes Statement 2.S5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Endometriose des Corpus uteri (klinisch: Adenomyose oder Adenomyosis uteri) ist histopathologisch definiert als der Nachweis eines Endometrioseherdes im Myomentrium in einem Abstand zur endomyometranen Grenze von einem mittelgroßen Objektivfeld (100-fache Vergrößerung) entsprechend metrisch 2.5 mm.

Literatur: [62,63,65].

Populationsbezogene Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit einer uterinen Endometriose ein erhöhtes Risiko für ein Ovarial- bzw. Endometriumkarzinom des eutopen Endometriums aufweisen [67]. Dennoch ist das Risiko einer malignen Transformation einer Endometriosis uteri selbst als sehr gering einzustufen [68,69]. Auch hier überwiegt das endometrioides Adenokarzinom; das klarzellige bzw. seröse Adenokarzinom auf dem Boden einer Endometriosis uteri sind selten [64,68,69].

Das Einwachsen eines im Endometrium entstandenen Karzinoms in eine vorbestehende Endometriose kann ein in der Endometriosis uteri entstandenes Karzinom vortäuschen. Die folgenden, bereits in der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom fixierten, Befunde favorisieren die Diagnose der Mitbeteiligung einer Endometriose durch ein im Endometrium entstandenes Karzinom [70-72]:

- Nachweis benigner endometrialer Drüsen in unmittelbarer Nachbarschaft von Tumordrüsen,
- Nachweis benigner Drüsen zwischen den Tumordrüsen,
- fehlende peritumorale Desmoplasie,
- fehlende peritumorale Entzündung,
- in der kleinen Vergrößerung runde Außenkontur der Läsion mit scharfer Begrenzung zum umliegenden Myometrium.

#### Ovarielle Endometriose

Populationsbezogene Untersuchungen zeigen ein bis zu 4-fach erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Patientinnen mit Endometriose [61,67]. Unter diesen überwiegt mit knapp zwei Drittel der endometrioides Subtyp, gefolgt vom klarzelligen Karzinom (20%), seröse und muzinöse Karzinome sind [61,73,74]. Der histopathologische Subtyp des

sero-muzinösen Borderlinetumors des Ovars [75] weist ebenfalls eine Assoziation zu einer ovariellen Endometriose auf [61,76,77].

Aufgrund des erhöhten Malignomrisikos sollte eine adäquate Einbettung mit Entnahmen aus papillären Veränderungen und/oder Wandveränderungen der Endometriosezyste (Verdickungen, Fibrose, Konsistenzvermehrungen etc.) erfolgen. In Einzelfällen finden sich bei derartigen Untersuchungen Veränderungen im Sinne einer atypischen Endometriose. Als solche wurden in der Literatur zwei Formen definiert, zum einen komplexe atypische glanduläre Hyperplasien, die einer atypischen Hyperplasie des Endometriums ähneln, zum anderen Atypien des auskleidenden Epithels einer Endometriosezyste, welches zusätzlich Zeichen einer unterschiedlich starken Proliferation und verschiedene Formen der Metaplasie (eosinophil, muzinös, ziliär, plattenepithelial, klarzellig) aufweisen kann.

Die Atypien treten fokal oder multifokal auf und bestehen zumeist aus vergrößerten Zellen mit unterschiedlich breitem eosinophilem Zytoplasma und pleomorphen hyperchromatischen Kernen mit homogenisiertem Chromatin. Gelegentlich kommen zusätzlich auch „hobnailartige“ Zellen vor, bisweilen in Form kleiner Mikropapillen mit zusätzlicher muzinöser Metaplasie (papilläre muzinöse Metaplasie). In sehr seltenen Fällen treten atypische klarzellige Metaplasien auf bis hin zum Carcinoma in situ. In extrem seltenen Fällen sieht man atypische mikropapilläre Epithelproliferate mit einer diffusen und starken p53 Expression vom Mutationstyp und Übergang in ein high grade seröses Karzinom [78].

In den meisten Fällen von Endometriosezysten mit eosinophilen Atypien handelt es sich um reaktive Zellveränderungen mit entsprechend benignem klinischem Verlauf. Das gleichzeitige Auftreten von Adenokarzinomen und seromuzinösen Borderlinetumoren in Endometriosezysten mit den anderen Atypieformen weist jedoch darauf hin, dass es sich gelegentlich um eindeutig präkanzeröse Veränderungen handelt. Die geschätzte Häufigkeit der malignen Transformation beträgt 0,5-1,0% [77].

Untersuchungen der letzten Jahre legen nahe, dass sowohl endometrioides als auch klarzellige Ovarialkarzinome in Assoziation mit einer Endometriose eine bessere Prognose aufweisen als solche ohne [73,79]. Daher wird empfohlen, bei diesen beiden histologischen Subtypen mittels einer adäquaten Einbettung eine assoziierte Endometriose des Ovars nachzuweisen bzw. auszuschließen und dieses Ergebnis im histopathologischen Befundbericht zu erwähnen.

Im Vergleich zu den weitaus häufigeren und oft bereits fortgeschrittenen high-grade serösen Ovarialkarzinomen, werden endometrioides Ovarialkarzinome meist im FIGO-Stadium I und II diagnostiziert [73]. High-grade seröse Ovarialkarzinome können bei einer Assoziation zu einer BRCA-Keimbahnmutation der Patientin ein endometrioides Ovarialkarzinom vortäuschen, da sie ein solides, endometrioides und transitionalzelliges Wachstumsmuster, sog. SET-Morphologie zeigen können [80,81]. Daher können zur exakten histopathologischen Subtypisierung eines Ovarialkarzinoms mit endometrioider

Morphologie und fortgeschrittenem Tumorstadium bzw. bekannter BRCA-Keimbahnmutation immunhistochemische Untersuchungen hilfreich sein.

Beim endometrioiden Ovarialkarzinom weisen solche mit einer Steroidhormonrezeptorexpression eine bessere Prognose auf [82]. Auch kann diese ein mögliches therapeutisches Target darstellen, so dass die Bestimmung des Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus in Erwägung erfolgen soll (siehe Abschnitt „*Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose*“ Seite 56 und

Tabelle 10 Tabelle 10). Zumindest bei klarzelligen Ovarialkarzinomen konnte gezeigt werden, dass eine Mikrosatelliteninstabilität immunhistochemisch mit einer PD-L1 Expression assoziiert ist [83]. Diese Untersuchung ist am archivierten Paraffinmaterial auch a posteriori histopathologisch bei klinischer Indikation möglich.

### **Bauchwandendometriose**

Die Bauchwandendometriose als häufigste Form der Weichteilendometriose stellt pathomorphologisch im Allgemeinen kein Problem dar. In Abhängigkeit von der hormonellen Situation (z.B. Resektion im Rahmen einer Re-Septio) kann es zu sekretorischen Veränderungen der Drüsen und zu einer Stromadezidualisierung kommen. In nahezu allen Fällen handelt es sich um eine unilokuläre Läsion [84]. Wenn möglich, sollte im histopathologischen Befundbericht dazu Stellung genommen werden, ob der Befund vollständig reseziert wurde oder nicht. Eine maligne Entartung ist selten (47 Fälle bis 2017 beschrieben; [85]). Prädiktive Faktoren bezüglich der malignen Entartung sind nicht bekannt. Bei den Malignomen überwiegt mit rund zwei Dritteln das klarzellige Karzinom gegenüber dem endometrioiden. Ungünstige Prognosefaktoren sind eine klarzellige Histologie und beim endometrioiden Karzinom eine Tumorgroße von >8cm [85,86].

### **Darmendometriose**

Eine Beteiligung des Darmes wird in rund 10% der Patientinnen mit einer (zumeist tief infiltrierenden) Endometriose beobachtet [87]. Obwohl eine Ausdehnung der (Dick-) Darmendometriose bis in Submukosa nachweisbar ist (Jinushi et al. 2011), sind rektale Blutungen selten und endoskopische Biopsien oft nicht diagnostisch wegweisend [87].

Da nur eine schlechte Korrelation zwischen der Ausdehnung der Darmendometriose und den klinischen Symptomen besteht, finden sich intestinale Symptome in der Regel bei Patientinnen, die periläsionale reaktive Veränderungen mit z.B. tumorähnlicher Verdickung der Darmwand aufweisen [87-89]. Bei diesen Patientinnen ist zumeist eine operative Intervention indiziert, da mittels radiologischer Schnittbildverfahren ein Malignomausschluss nur unzureichend gelingt [90].

Makroskopisch sollte bei Darmresektaten die Angabe der Größe von (oft tumorähnlichen) Darmwandveränderungen [89] sowie deren Abstand zu den Resektionsrändern metrisch erfolgen. Da 50-60% der (Rektum-) Endometriosen multifokal und ein Drittel

multizentrisch auftreten [91,92] wird von einigen Autoren ein freier Resektionsrand von 2 cm empfohlen [92]. Zweckmäßig sind die separate Einbettung der Darmresektionsränder und die Entnahme repräsentativer Proben zur Beurteilung der Ausdehnung der Läsion in der Darmwand unter Berücksichtigung des Status und des Abstandes zum zirkumferenten (Weichgewebs-) Resektionsrandes.

Satellitenherde ohne eine Verdickung der Darmwand aufgrund sekundär-reaktiver Veränderungen können in 50-60% der Resektate beobachtet werden [91,92] und sollten im Befundbericht erwähnt werden. Eine Beteiligung perikolischer Lymphknoten ist selten [89].

Eine Stellungnahme zum Nachweis der Endometriose im Bereich der Resektionsränder (distal, proximal, zirkumferentiell) soll erfolgen. In Zweifelsfällen können immunhistochemische Veränderungen zur Verifizierung der Diagnose (siehe Abschnitt „*Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose*“ Seite 56 und *Tabelle 10*) sinnvoll sein.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Darmresektaten aufgrund tief infiltrierender Endometriosen mit Darmbeteiligung soll zum Resektionsrandstatus im histopathologischen Befundbericht Stellung genommen werden.	

Das Risiko einer malignen Transformation ist sehr gering. Zumeist handelt es sich um endometrioides Adenokarzinome; klarzellige und seröse Karzinome sind selten [65]; endometriale Stromasarkome können vorkommen [93].

## Endometriose des Harntraktes

### Harnblase

Die Endometriose der Harnblase ist die häufigste Form der Endometriose des Harntraktes. Sie kann isoliert auftreten, ist jedoch meistens mit einer tief infiltrierenden Endometriose bzw. einer Endometriosis genitalis assoziiert [87,94,95]. Innerhalb der Harnblase findet sie sich zumeist in der Detrusormuskulatur im Bereich des Trigonum vesicae und dem Apex der Harnblase [95,96]. Die wichtigsten morphologischen Differenzialdiagnosen sind die Endozervikose und die sog. Müllerianose [57,60], siehe dazu auch Abschnitt „*Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose*“ Seite 56 und *Tabelle 10*). Im Bereich des Harnblasendaches sind Reste des Urachus differenzialdiagnostisch zu bedenken [97,98].

### **Niere und Ureter**

Die Endometriose der Niere ist extrem selten [99] und muss morphologisch von nieren-eigenen Läsionen, wie Nierenrindenpapillomen, den seltenen nephrogenen Adenomen und nephrogenen Resten sowie Metastasen [100] abgegrenzt werden, was i.d.R. unter Einsatz der Immunhistochemie (siehe Abschnitt „*Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose*“ Seite 56 und *Tabelle 10*) gelingt [101].

Die Endometriose des Ureters ist mit 14% aller extra-pelvinen Endometriose-lokalisati-onen selten [87,94,95] und zumeist mit einer tief infiltrierenden Endometriose assozii-ert. Sie ist in der Majorität der Fälle unilateral und linksseitig sowie im distalen Drittel des Ureters lokalisiert [95,102,103]. Da in einem Teil der Fälle das periglanduläre en-dometrioide Stroma fehlen kann, ist die Abgrenzung gegenüber den von außen in das ureterale Meso oder die Ureterwand einwachsenden Adenokarzinomen, wie lokal fort-geschrittenen Adenokarzinomen der Cervix uteri [104] oder Ovarial- bzw. seltener Rek-tumkarzinomen wichtig. Dabei können immunhistochemische Untersuchungen (siehe Abschnitt „*Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose*“ Seite 56 und *Ta-belle 10*) hilfreich sein. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Endometriose in der Ureterwand kann eine mit 20-30% seltener intrinsische (Endometriumdrüsen in der Uretermuskulatur bzw. Schleimhaut) Form von der häufigeren (70-80%) extrinsischen Form (Endometriumdrüsen im periureteren lipofibrösen Gewebe; sog. Uretermeso) un-terschieden werden [87,95,102]. Obwohl die intrinsische Form aufgrund ihrer Ausdeh-nung nicht selten ein radikales Vorgehen impliziert [87,105], liegen bezüglich der Re-zidivhäufigkeit der extrinsischen und intrinsischen Form nur wenige Daten vor, so dass die Angabe der beiden o.g. Formen im histopathologischen Befundbericht fakultativ ist. Eine Stellungnahme zum Nachweis der Endometriose im Bereich der Resektionsränder (distal, proximal, zirkumferenziell) des Ureterteilresektates erscheint sinnvoll. Das Ri-siko einer malignen Transformation ist extrem niedrig [105].



## 2.3 DRG – System der Endometriose (ICD-10-GM-2019, OPS-2019)

*S. P. Renner*

Die Endometrioseerkrankung wird nach ICD-10-GM-2019 wie folgt klassifiziert:

Tabelle 11: Klassifikation nach ICD-10-GM-2019

ICD10-Code	Bezeichnung
N80.0	Endometriose des Uterus Inkl.: Adenomyosis uteri
N80.1	Endometriose des Ovars
N80.2	Endometriose der Tuba uterina
N80.3	Endometriose des Beckenperitoneums
N80.4	Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina
N80.5	Endometriose des Darmes
N80.6	Endometriose in Hautnarbe
N80.8	Sonstige Endometriose Inkl.: Thorakale Endometriose
N80.9	Endometriose, nicht näher bezeichnet

Die Endometriose der Harnblase und des Ureters ist im ICD10-Code N80.8 abgebildet.

Spezifische OPS-Codes existieren nur teilweise für die Destruktion der Endometrioseherde. Für die meisten operativen Prozeduren werden allgemeine OPS angewendet, wie z.B. die Zystenausschälung, die Peritonektomie oder die Resektion spezifischer Lokalisationen der tief infiltrierenden Endometriose (Exzision Hautnarbe, Resektion Darm oder Vagina).



### 3 Symptomatik und Grundprinzipien der Diagnostik der Endometriose (Abklärungsalgorithmus)

S. Burghaus, R. Chvatal, P. M. Fehr, W. Häuser, V. Heinecke, Ch. Houbois, S. Mechsner, S. Schäfer

Patientinnen mit Endometriose haben oft unterschiedliche klinische Symptome, meist sind diese zunächst zyklusabhängige Beschwerden und/ oder zunehmend zyklusunabhängig und chronisch. Endometriose wird häufig im Zusammenhang mit einer Sterilitätsabklärung gefunden. Aber auch bei asymptomatischen Patientinnen kann Endometriose als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Neben Dysmenorrhoe können Patientinnen von Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie oder weiteren unspezifischen Beschwerden, wie Rückenschmerzen, Mikrohämaturie, Hämatochezie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Flankenschmerzen etc. berichten. Diese heterogenen Beschwerden sollen durch eine strukturierte Anamneseerhebung, ggf. auch mit Hilfe eines Endometriose spezifischen Fragebogens, erfasst werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Standard zur allgemeinen und symptomorientierten gynäkologischen Anamnese bei (Verdacht auf) Endometriose

Allgemeine Anamnese	Symptomorientierte Anamnese
Zyklusanamnese	Dysmenorrhoe
Gravidität/ Parität	Unterbauchschmerzen (zyklisch/ azyklisch)
Bisherige Therapie	Dyschezie/ Hämatochezie
Voroperationen	Dysurie/ Hämaturie
Medikamente (bisherige und aktuelle)	Dyspareunie
Allgemeine (internistische) Anamnese	Sterilität
Allergien	
Body-Mass-Index	
Familienanamnese	
Sozialanamnese	

Quelle: modifiziert nach [106]

Eine Variation der Zielvariablen und Messinstrumente in den verschiedenen Studien erschwert die Vergleichbarkeit [107]. Am ehesten ist die Erfassung von Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Unterbauchschmerzen, sowie die Anwendung der Visuellen Analogskala von 0-10 gebräuchlich [107]. Die Anwendung eines einheitlichen Algorithmus

ist essentiell für die Reduzierung eines statistischen Bias und zur Verbesserung der Patientinnenversorgung.

<b>Konsensbasierte Empfehlung 3.E6</b>	
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Konsensusstärke ++</b>
Endometriose-spezifische Leitsymptome (Dysmenorrhoe, Dysurie, Dyschezie, Dyspareunie und Sterilität) und unspezifische Symptome wie z.B. Unterbauchschmerzen sollen bei der gynäkologischen Anamneseerhebung erfasst werden. Dies kann mit einem Endometriose spezifischen Fragebogen erfolgen.	
Literatur: [108]	

Bei Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose soll eine gynäkologische Untersuchung mit geteilten Spekula zur Inspektion des hinteren Scheidengewölbes und eine bimanuelle Palpation durchgeführt werden. Bezüglich der rektalen Palpation existieren keine Studien, die dadurch verbesserte Ergebnisse nachweisen. Die Durchführung einer rektalen Untersuchung wird aber für eine bessere Planung operativer Therapien und zur Vermeidung von diagnostischen Operationen diskutiert.

Die transvaginale Sonographie (TVS) und Magnetresonanztomographie (MRT) haben ein diagnostisches Potential, können aber die Operation zur exakten Evaluation nicht ersetzen [90]. Vor allem peritoneale Herde sind durch bildgebende Verfahren schwer zu detektieren [90].

Primär ist die TVS zur Abklärung einer Patientin mit (Verdacht auf) Endometriose angezeigt [109]. Bei normaler Anatomie kann beim Bewegen der Transvaginalsonde gegen die abdominal palpierende Hand eine gleitende Bewegung der Rektumvorderwand gegen die Uterusrückwand beobachtet werden. Falls diese physiologische Bewegung nicht provoziert werden kann, ist das sogenannte „sliding sign“ negativ und reflektiert eine Obliteration des Douglas-Raumes [110]. Zudem ist so auch eine Evaluation der Darmwand möglich und eine mögliche Darminfiltration evaluierbar [111].

Falls die TVS keine ausreichende diagnostische Sicherheit bietet, kann in Ergänzung eine MRT des Beckens durchgeführt werden [112,113]. Dies kann vor allem bei komplexen Befunden mit tief infiltrierender Endometriose zur präoperativen Planung sinnvoll sein [114].

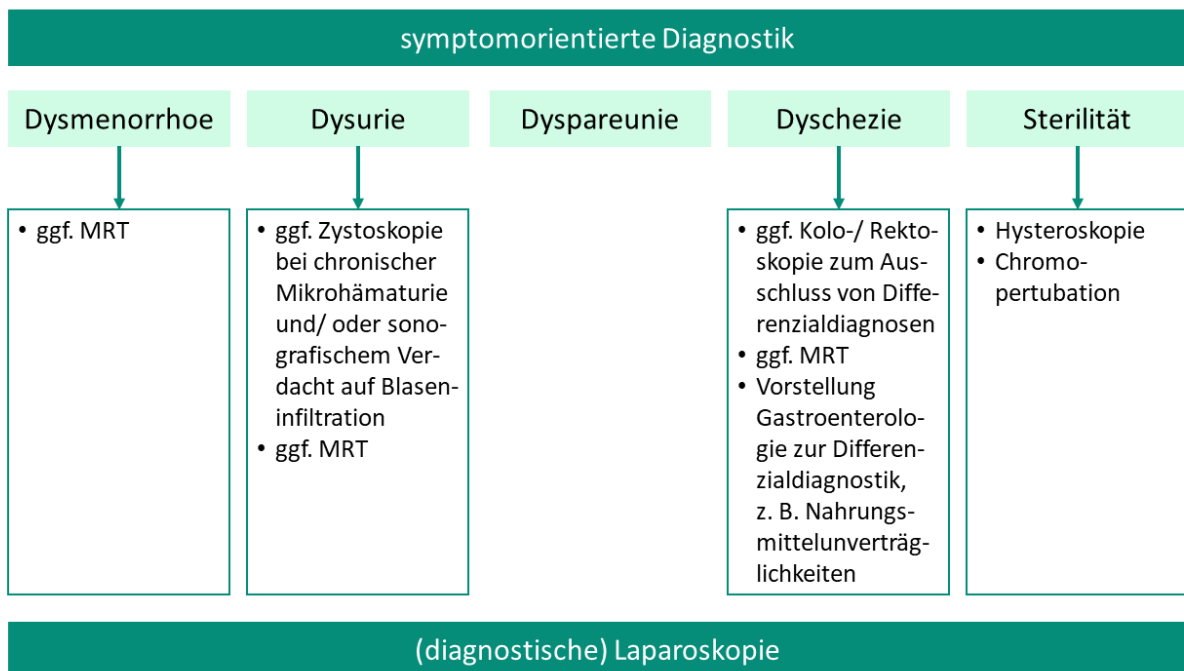
Im Fall einer Endometriose des Ureters droht in 25-50% durch Aufstau eine Nierenschädigung oder Nierenversagen. Durch die Durchführung eines Ultraschalls der Nieren kann ein Harnstau frühzeitig erkannt werden [110]. Bei Beteiligung des Septum rectovaginale und/ oder der Sacrouterinligamente wird eine Nierenultraschographie empfohlen.

Eine belastbare Datenlage für die Nierensonographie zur Abklärung einer Ureterendometriose liegt ab einer Größe von 3 cm vor [115]. Weitere Informationen werden im Kapitel 6.7 Endometriose der Harnblase und des Ureters (N80.8) diskutiert.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei V.a. tief infiltrierende Endometriose oder ovarielle Endometriose soll eine beidseitige Nierensonographie durchgeführt werden.	
Literatur: [115]	

Mittels endometriose-spezifischer Anamnese, gynäkologischer Untersuchung sowie Ultraschall ist eine Einschätzung des Ausmaßes der Endometriose/ Adenomyosis uteri möglich, lediglich peritoneale Herde können so nicht erfasst werden. Zudem ist eine symptomorientierte Diagnostik wie im folgenden Schema gezeigt sinnvoll (siehe Abbildung 6: Symptomorientierte Diagnostik bei Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose:

Abbildung 6: Symptomorientierte Diagnostik bei Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose modifiziert nach [106]



Die Sicherung der Verdachtsdiagnose Endometriose ist nur mit Gewebeprobe für den histologischen Nachweis möglich. Persistierende Schmerzen, Organdestruktionen und die Abklärung einer Sterilität sind Indikationen für die operative Diagnostik und Therapie einer Endometriose.

<b>Konsensbasiertes Statement 3.S6</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Laparoskopie mit intraoperativer Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung ist der Goldstandard zur Sicherung der Verdachtsdiagnose einer Endometriose.	
Literatur: [35,51]	

In den letzten Jahren wurden die Ressourcen zunehmend darauf verwendet, einen diagnostischen Test zur Diagnosestellung einer Endometriose zu entwickeln. Im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung komplexer Ovarialprozesse wird häufig eine Bestimmung des CA 125 durchgeführt. Die Spezifität dieses Tumormarkers ist jedoch unzureichend [116]. Das gilt auch für den Tumormarker Ca19-9 [117].

Für die Entwicklung eines diagnostischen Tests existieren weitere verschiedene Ansätze. Ein Panel von sechs Autoimmun-Biomarkern wurde zur Diagnose einer minimalen bis milden Endometriose definiert (Sensitivität  $\geq 60\%$  und Spezifität  $\geq 80\%$ ) [118]. ICAM-1 im Serum hat vor allem bei der asiatischen Ethnie eine höhere Spezifität, eine Endometriose zu diagnostizieren [119]. Auch gibt es Versuche, Biomarker zu identifizieren, die einen Bezug zum Ausprägungsgrad der Endometriose herstellen können [120], diese sind in der Praxis jedoch noch nicht anwendbar.

<b>Konsensbasiertes Statement 3.S7</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Biomarker sind nicht für die Diagnose einer Endometriose geeignet.	
Literatur: [35]	

## 4 Grundprinzipien der Therapie der Endometriose

*S. Burghaus, J. Drahoňovský, W. Häuser, V. Heinecke, I. Mayer, S. Mechsner, Armelle Müller, S. Schäfer, B. Seeber*

Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die eine Langzeittherapie bzw. ein Langzeitkonzept erforderlich macht. Hier müssen Beschwerden, Familienplanung und mögliche Organdestruktionen berücksichtigt werden, um eine individuelle Therapieplanung erstellen zu können. Zur Therapie von Endometriose-bedingten Beschwerden existieren verschiedene Ansätze. Als Basis gelten hier konservative (hormonelle und/oder medikamentöse) Therapieformen und operative Maßnahmen. Eine Reihe von supportiven und integrativen Maßnahmen sind aber ebenfalls wichtig (siehe Kapitel 4.4 Weitere Therapiemöglichkeiten der Endometriose, Kapitel 7.6 Endometriose und psychosomatische Aspekte, Kapitel 8 Rehabilitation, Nachsorge und Selbsthilfe und Kapitel 9 Integrative Therapie bei Patientinnen mit Endometriose): zum einen, um die oftmals sekundären myofascialen Beschwerden der Patientinnen, die infolge einer chronifizierten Schmerzadaption eintreten, zu berücksichtigen und zum anderen, um eine (weitere) Beschwerdelinderung und Krankheitsbewältigung zu erreichen

Die jeweilige Therapieform oder Maßnahme ist nach Abwägung von Nutzen-Risiko und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen zu wählen. Sie werden in den nachfolgenden Kapiteln diskutiert.

Eine Prävention oder eine ursächliche Therapie der Endometriose ist noch nicht bekannt. Ziel einer Therapie soll immer eine möglichst lange Beschwerdefreiheit, eine Reduktion von funktionellen Beschwerden, eine Vermeidung von Organdestruktionen und eine Abstimmung auf die aktuelle Lebenssituation und Bedürfnisse der Patientin zur Verbesserung der Lebensqualität sein. Im Folgenden werden Grundprinzipien der Therapie der Endometriose dargestellt. Spezifische operative, interventionelle und medikamentöse Therapieempfehlungen finden sich in den Kapiteln zu den Lokalisationen der Endometrioseläsionen (siehe Kapitel 6 Diagnostik und Therapie der Endometriose nach Lokalisation).

### 4.1 Hormonelle Therapie der Endometriose

Das wesentliche Prinzip einer effektiven hormonellen Therapie ist die Induktion einer therapeutischen Amenorrhoe. Oftmals werden Therapieversuche aufgrund von Zwischenblutungen, die dann auch schmerzhaft sind, abgebrochen. Daher gilt es hier, eine Blutungsfreiheit durch eine langfristige und ununterbrochene Therapie zu erreichen [121,122].

Sämtliche Formen der Hormontherapie zeigen eine Reduktion Endometriose-assoziiierter Beschwerden. Sie unterscheiden sich bezüglich der auftretenden Nebenwirkungen

[122]. Die Wirkung der hormonellen Behandlungsoptionen wird direkt am ektopen Endometrium ausgelöst. Dies führt zu Reduktion der Proliferation, Reduktion der Läsionsgröße mit nachfolgend abnehmender Uterusgröße und in der Folge geringeren Schmerzsymptomen und geringerer Blutungsstärke [122]. Dabei entfalten systemische Therapieansätze, wie GnRH-Analoga oder orale Gestagene und Kontrazeptiva ihre Wirkung über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und führen zu einem generellen Hypoöstrogenismus. Dies führt dann zu einer Reduktion der Läsionsgröße und -aktivität. Lokale Therapieansätze, wie hormonhaltige Intrauterinpressare wirken über eine direkte Endometriumatrophie und Stromadezidualisierung [122].

Für die hormonelle Therapie der Endometriose sind in den deutschsprachigen Ländern bisher lediglich das Gestagen Dienogest und Gonadotropin-releasing hormone (GnRH-Analoga) zugelassen. Eingesetzt werden aber auch kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) und weitere Gestagene inklusive anderer Applikationsformen (IUD, Vaginalring, etc.).

### Konsensbasierte Empfehlung 4.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

In der symptomatischen medikamentösen Therapie der Endometriose sollte als Erstliniensubstanz ein geeignetes Gestagen (z. B. Dienogest) eingesetzt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 4.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++ bis +++

In der Zweitlinientherapie können

1. Kombinierte orale Kontrazeptiva (Konsensusstärke ++)
  2. Andere Gestagene inklusive lokaler Anwendung (Konsensusstärke +++)  
oder
  3. GnRH-Analoga (Konsensusstärke ++)
- eingesetzt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 4.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Vor Beginn einer Zweitlinientherapie sollte eine Reevaluation in einer auf die Betreuung von Patientinnen mit Endometriose spezialisierten Einrichtung in Erwägung gezogen werden.

#### Gestagene

Die umfangreichste Evidenz für die Behandlung von Patientinnen mit Endometriose existieren für die Gestagene Dienogest und Norethisteronacetat [123]. Dienogest wirkt gleich effektiv wie GnRH-Analoga in der Reduktion von Dysmenorrhoe und chronischen Unterbauchschmerzen und Anzahl an Rezidiven nach operativer Laparoskopie [124]. Gestagene reduzieren Endometriose-assoziierte Schmerzen durch Induktion einer De-zidualisierung und Atrophie von Endometrioseherden sowie Unterdrückung des durch Matrixmetalloproteinasen vermittelten Wachstums und der Hemmung der Angiogenese. Insgesamt ist die Behandlung mit Gestagenen mit wenig unerwünschten Wirkungen, wie Zwischenblutungen verbunden. Bei längerfristiger Behandlung kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen, dies ist in einer randomisiert kontrollierten Studie bei Adolescentinnen beobachtet worden (s. auch Kapitel 7.1 Endometriose bei Adolescentinnen) [125]. Eine Gewichtszunahme und Abnahme der Knochendichte wurde in einem systematischen Review zu Depot-Medroxyprogesteronacetat beschrieben, dessen Anwendung im Off-label Use und nicht als First-line Therapeutikum zur Schmerzreduzierung möglich ist [126]. Eine kleine randomisiert, kontrollierte Studie (RCT) zeigte eine Reduktion von Beschwerden und Zystengröße durch präoperative Behandlung bei Patientinnen mit nachgewiesenen Endometriomen [127].

Bezüglich des Gestagens Dienogest wurde in einer Analyse von 4 RCT die positive Wirkung von Dienogest auf Endometriose-spezifische Beschwerden bis zur 52 Wochen bestätigt [128]. Es existieren zurzeit keine RCT, die die Wirkung einer verlängerten bzw. mehr als einjährigen Dienogest-Therapie untersuchen.

Es ist möglich das Gestagen Levonorgestrel (LNG) als Intrauterinpressar (Abgabe 20 µg LNG in 24 Stunden) zur Schmerzkontrolle und Rezidivprävention als individuellen Therapieversuch einzusetzen [129]. Auch hier ist eine langfristige Therapie mit dem Ziel der Amenorrhoe vorgesehen.

Zur Rolle von LNG-IUD speziell bei Adenomyosis uteri sei an dieser Stelle auf das entsprechende Kapitel 6.1 Endometriose des Uterus (N80.0) verwiesen.



### GnRH-Analoga

GnRH-Analoga werden seit Jahren erfolgreich in der Behandlung von Endometriose bedingten Schmerzen eingesetzt [130,131]. GnRH-Analoga wirken über Blockade der GnRH-Rezeptoren im Bereich des Hypophysenvorderlappens. Sie reduzieren Endometriose-assoziierte Schmerzen, Blutungsstärke und uterines Volumen. Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums mit klimakterischen Beschwerden und einer Verringerung der Knochendichte ist es als Erstlinientherapeutikum nicht geeignet [123]. Das Ausmaß der Nebenwirkungen steigt mit zunehmender Dosis. [121]. GnRH-Analoga sind über intravenöse und intramuskuläre Injektion sowie über nasale Applikation wirksam. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit für unterschiedliche Applikationsintervalle beschrieben [121]. Da unerwünschte Wirkungen mit zunehmender Dosis steigen, die Wirkung sich ab einer Substanz-spezifischen Dosis aber nicht signifikant steigert, sind individuelle Therapieregime mit ggf. reduzierter Dosis und längeren therapiefreien Pausen zur Reduktion von unerwünschten Wirkungen sinnvoll [121,122]. Aufgrund der auftretenden unerwünschten Wirkungen ist die Behandlung mit GnRH-Analoga i.d.R. auf einen Zeitraum von 3-6 Monaten beschränkt [122]. Sie ist aber mit einer geeigneten, sogenannten Add-back Therapie bis zu 12 Monate möglich. Lediglich postoperativ hat sich gezeigt, dass eine Anwendung von 6 Monaten das Rezidivrisiko signifikant reduzieren kann [132]. Zur Reduktion insbesondere von postoperativen Blutungen ist ein Behandlungsstart unmittelbar postoperativ sinnvoll [133].

Die Nebenwirkungen treten vor allem durch einen Östrogenmangel auf und können durch eine Add-back Therapie reduziert werden. Als Add-back Therapie können sowohl Gestagene und kombinierte Östrogen-Gestagenpräparate verwendet werden [134]. Die Anwendung einer Add-back Therapie führt zu keiner Minderung der Schmerzreduktion entsprechend der Östrogen-Schwellenwert-Hypothese von Barbieri [134,135]. Einem RCT zufolge ist die Behandlung mit KOK (hier Norethisteronacetat-Ethinylestradiol) bzgl. Knochendichte und Knochenmasse dabei effektiver als die alleinige Gestagentherapie. Beide Ansätze führen jedoch zu einer Reduktion der klimakterischen Beschwerden und zu einer besseren Knochengesundheit [136].

#### Konsensbasierte Empfehlung 4.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Behandlung mit GnRH-Analoga sollte durch eine add-back Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination ergänzt werden. Damit können Folgen des Östrogenmangels minimiert werden ohne die therapeutische Wirksamkeit des GnRH-Analogons zu beeinflussen.

Literatur: [134,137]



Seit Juli 2018 wurde durch die US Food and Drug Administration der erste und bislang einzige orale GnRH-Antagonist Elagolix zugelassen. Elagolix reduziert Dysmenorrhoe und chronische Unterbauchschmerzen sowohl in der Dosierung von 150 mg einmal täglich, als auch zweimal 200 mg täglich [138].

### **Kombinierte orale Kontrazeptiva**

Der Einsatz von KOK zur Reduzierung von Endometriose bedingten Beschwerden ist „off label“ möglich. Der Einsatz von Dienogest versus Dienogest in Kombination mit Ethinylestradiol reduziert gleichwertig signifikant die Dysmenorrhoe [139]. Die Datenlage zur Behandlung mit KOK ist insgesamt von geringer Studienqualität. Die vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien kommen jedoch zu dem Schluss, dass KOK effektiv Endometriose-assoziierte Schmerzen reduzieren. Bezüglich der Einnahmesquenz ist eine Langzeiteinnahme, d. h. ohne Pause zu favorisieren [140-142]. Die Datenlage reicht nicht aus, um Unterschiede zwischen KOKs und zwischen verschiedenen KOKs und anderen hormonelle Behandlungsoptionen zu demonstrieren [141,143]. Zudem gibt es die Hypothese, dass durch die Östrogenkomponente in den kombinierten oralen Kontrazeptiva die Rezidivrate erhöht wird und Endometriose-Symptome maskiert werden [144].

Einzelne randomisiert, kontrollierte Studien zeigen eine Reduktion der Beschwerden bei der zyklischen Anwendung eines Vaginalrings (15 µg Ethinylestradiol und 120 µg Etonogestrel) bei rektovaginaler Endometriose [145] oder in der Reduktion von chronischen Unterbauchschmerzen [146], so dass dieser als individueller Therapieversuch eingesetzt werden kann. Als unerwünschte Wirkungen werden Übelkeit, Brustspannen und Durchbruchblutungen beschrieben [122].

<b>Konsensbasiertes Statement 4.S8</b>	
<b>Expertenkonsens</b>	<b>Konsensusstärke +++</b>
Sowohl bei der Behandlung von Endometriose-assoziierten Beschwerden, als auch für die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls ist eine langfristig, kontinuierlich angewendete hormonelle Therapie effektiv.	
Literatur: [35]	

### **Primäre hormonelle Therapie**

Es gibt vermehrt Ansätze Gestagene und orale Kontrazeptiva als Erstlinien-Therapeutikum vor operativer Diagnostik bzw. Therapie anzuwenden. Zwischen primär medikamentöser und operativer Therapie gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Schmerzlinderung [147]. Es fehlen aber valide Daten um langfristig die Symptomlinderung, die Rezidivwahrscheinlichkeit und den Einfluss auf die Fertilität bei primärer hormoneller Therapie zu betrachten.

### **Postoperative hormonelle Therapie**

Durch eine postoperative Therapie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva im Langzeitzyklus kann die Rezidivrate von Endometriomen und die Rate an Beschwerden, wie Dysmenorrhoe und chronischen Schmerzen, reduziert werden [148]. Dies konnte auch für Dienogest nachgewiesen werden [149]. Eine Anwendung von GnRH-Analoga über 6 Monaten statt 3 Monate konnte das Rezidivrisiko signifikant reduzieren [132].

### **Aromatasehemmer**

Es gibt wenige Daten zur Langzeitanwendung von Aromataseinhibitoren (AI). AI wirken durch Hemmung der Aromatase, die im Bereich ektopen Endometriums exprimiert wird. Ihr Nebenwirkungsspektrum verhindert aber die routinemäßige Anwendung. Beschriebene unerwünschte Wirkungen beinhalten Gelenk- und Muskelschmerzen, klimakterische Beschwerden, Ovarialzystenentstehung und Osteoporose [122]. Aromatasehemmer sollten deswegen nur bei Patientinnen mit therapierefraktären Beschwerden gegenüber anderen konventionellen Therapiemechanismen im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden [123].

### **Progesteron Rezeptor Modulator**

Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (PRM) haben einen antiproliferativen Effekt auf das Endometrium, daher wäre auch eine entsprechende Wirkung auf ektopes Endometrium möglich. Als PRM reduziert Mifepriston Dysmenorrhoe und Dyspareunie [150], Gestrinon hat dagegen keinen Vorteil [150]. Eine Kombination der beiden Wirkstoffe konnte die Effektivität weiter steigern [151]. Die Datenlage bzgl. anderer PRM ist nicht ausreichend für eine Aussage bzgl. deren Wirksamkeit. Ebenso liegen keine ausreichenden Daten vor, die den Stellenwert der PRM gegenüber anderer Behandlungsoptionen beschreiben. Die Ergebnisse müssen aber in Abwägung zum Nebenwirkungsspektrum betrachtet werden, so dass eine routinemäßige Anwendung nicht empfohlen wird.

### **Danazol**

Der Einsatz von Danazol ist aufgrund von ausgeprägten androgenen Nebenwirkungen nicht mehr zugelassen.

## 4.2 Medikamentöse, nicht hormonelle Therapie der Endometriose

### *Analgetika*

Zur symptomatischen Therapie von Patientinnen mit Schmerzen werden Analgetika verwendet. In einem Cochrane Review von 2017 wurde die Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) bei Patientinnen mit Endometriose analysiert. Dabei konnten lediglich zwei randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden, so dass eine Schlussfolgerung bzgl. einer Effektivität der NSAIDs oder auch Subgruppenanalysen nicht möglich sind.

Die Aussagekraft von NSAR bei (primärer) Dysmenorrhoe ist deutlich besser. Ein Cochrane Review ergab hier, dass NSAR zur Linderung von Menstruationsschmerzen sehr wirksam zu sein scheinen. Die Evidenz legt nahe, dass 18% der Frauen, die ein Placebo erhalten, moderate oder sehr gute Schmerzlinderung erzielen, während dies bei 45-53% der Frauen der Fall ist, die NSAR einnehmen. NSAR scheinen besser zu wirken als Paracetamol. Es ist jedoch unklar, ob bestimmte NSAR sicherer oder wirksamer sind als andere [152].

In einer späteren Metaanalyse wurden die Effektivität und Sicherheit von NSAR bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe analysiert. Tiaprofensäure und Mefenaminsäure (in Deutschland nicht zugelassen) sollten aufgrund des günstigen Nebenwirkungsspektrums erste Wahl in der Therapie sein. Flurbiprofen wäre das wirksamste Medikament [153]. Eine Schmerzreduktion wurde aber ebenso unter NSARs wie Diclofenac und Indomethacin, sowie Cyclooxygenase (COX-2) Hemmern wie Celecoxib betrachtet [154,155].

### **Statine**

Statine haben einen antiproliferativen und proapoptotischen Effekt, der in vitro und in vivo Tierstudien demonstriert werden konnte. So waren Zellviabilität und Migration reduziert. Statine wirkten als Angiogeneseinhibitoren und zeigten antiinflammatorische Aktivität. In-vivo Studien am Tiermodell zeigen allerdings nachteilige Effekte auf die Ovarfunktion und Fertilität. Die Datenlage bzgl. des Einsatzes von Statinen beim Menschen ist bislang unzureichend [156].

### **Vitamin D**

Vitamin D wurde in der Pathogenese der Endometriose als möglicher Faktor identifiziert [31]. In einer Literaturübersicht aus dem Jahr 2019 wurde kein Zusammenhang zwischen Endometriose und Vitamin D nachgewiesen, ebenfalls nicht in einem kleinen RCT [157.]

### ***Pycnogenol***

Die Ergänzung von Pycnogenol, einem NFκB-Inhibitor, zu einer Behandlung mit KOK führte zu signifikant stärkerer Reduktion der Dysmenorrhoe. Der perimenstruelle Progesteronabfall führt zu Expression von NFκB-Transkriptionsfaktor. Dieser vermittelt VEGF- und COX-2-Induktion im Endometrium und vermittelt dadurch Prozesse, die zu Dysmenorrhoe führen können [158].

Weitere medikamentöse, nicht hormonelle Therapieoptionen werden im Kapitel 7.4 Endometriose und Schmerz diskutiert.

## **4.3 Operative Therapie der Endometriose**

Detaillierte Beschreibungen der operativen Therapie der unterschiedlichen Entitäten können unter den betreffenden Abschnitten unter Kapitel 6 nachgelesen werden. Dieser Abschnitt behandelt übergeordnete Zusammenhänge.

Zur operativen Therapie der Endometriose ist die Laparoskopie der Standardzugang. Der Zugang mittels Single Port hat im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie bei gynäkologischen Operationen mit einem 6 monatigen Follow-up keinen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität gezeigt [159]. Die Laparoskopie ist dabei im Vergleich zur Laparotomie mit einer signifikant kürzeren Operationszeit, geringerem Blutverlust, geringerer Hospitalisationszeit und Inzisionslänge verknüpft [160].

Weiterhin ist bei peritonealer Endometriose die Exzision und die Ablation von Endometrioseherden gleichwertig, beide Methoden führen zu einer signifikanten Verbesserung von Endometriose-assoziierten Beschwerden [161]. Der Vorteil einer Exzision gegenüber einer Ablation besteht in der histologischen Sicherung des Befundes.

Das Ziel einer Operation ist die vorliegenden Beschwerden zu beheben unter Erhalt einer größtmöglichen Lebensqualität und eventuell bereits vorbestehende funktionelle Beschwerden durch operative Maßnahmen reduzieren bzw. eine Entstehung von funktionellen Beschwerden durch operative Maßnahme zu vermeiden. Bei der Entfernung einer tief infiltrierenden Endometriose ist mittels Nerven-schonender Präparation das Risiko einer Harnretention zu vermeiden [162].

<b>Konsensbasierte Empfehlung 4.E12</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei der symptomatischen Patientin mit tiefinfiltrierender Endometriose sollte eine komplette Resektion angestrebt werden, wenn die erwarteten Vorteile einer Schmerzreduktion, die Nachteile einer möglichen Organbeeinträchtigung (z.B. Sexualität, Blasen-, Darmfunktion, Sensibilitäts- und Motorikstörungen) überwiegen.	
Literatur: [147]	

In Querschnitts- und Kohortenstudien konnte kein eindeutiger Vorteil für eine operative vor einer medikamentösen Therapie zur Behandlung endometriose-bedingter Schmerzen nachgewiesen werden [147].

<b>Konsensbasierte Empfehlung 4.E13</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei rezidivierenden Beschwerden sollte eine medikamentöse Therapie vor einer erneuten operativen Therapie durchgeführt werden, außer es liegen zwingende Gründe für eine Operation (z.B. Organdestruktion) vor.	
Literatur: [147]	

#### 4.4 Weitere Therapiemöglichkeiten der Endometriose

Neben medikamentöser und operativer Therapieverfahren existieren weitere supportive Therapiemöglichkeiten der Endometriose.

Es gibt einzelne randomisiert kontrollierte Studien, die mit einer Blockade des Plexus hypogastricus inferior [163] oder transkutaner elektrischer Nervenstimulation [164] eine Reduzierung von chronischen Unterbauchschmerzen bzw. primärer Dysmenorrhoe beschreiben.

Therapiemöglichkeiten im Bereich der integrativen Medizin (Kombination von komplementärer und konventioneller Medizin), traditionelle chinesische Medizin, Akupunktur etc. werden in Kapitel 9 dargestellt.

## 5 Versorgungsstrukturen für Patientinnen mit Verdacht auf bzw. mit Endometriose

*S. Burghaus, I. Brandes, V. Heinecke, I. Mayer, S. Mechsner, Armelle Müller, S. Schäfer, K.-W. Schweppe, F. Siedentopf*

In den deutschsprachigen Ländern beträgt die durchschnittliche Latenz zwischen dem ersten Auftreten von im Zusammenhang mit Endometriose stehenden Beschwerden und der Diagnosestellung rund 10 Jahre [41]. Diese Zeitverzögerung führt nicht nur zu einer psychischen Belastung der Patientinnen und Einschränkung der Lebensqualität, sondern hat auch gesundheitsökonomische Folgen durch häufig wechselnde Arztbesuche und unnötige oder nicht zielführende diagnostische und therapeutische Maßnahmen sowie eine Verminderung der Erwerbsfähigkeit [39]. Um die Qualität der Behandlung von Patientinnen mit Endometriose zu steigern, wurde in verschiedenen europäischen Ländern ein Zertifizierungsprogramm initiiert [165]. Durch die Definition von Behandlungsstandards und Versorgungsstrukturen soll die Qualität weiter gesteigert werden.

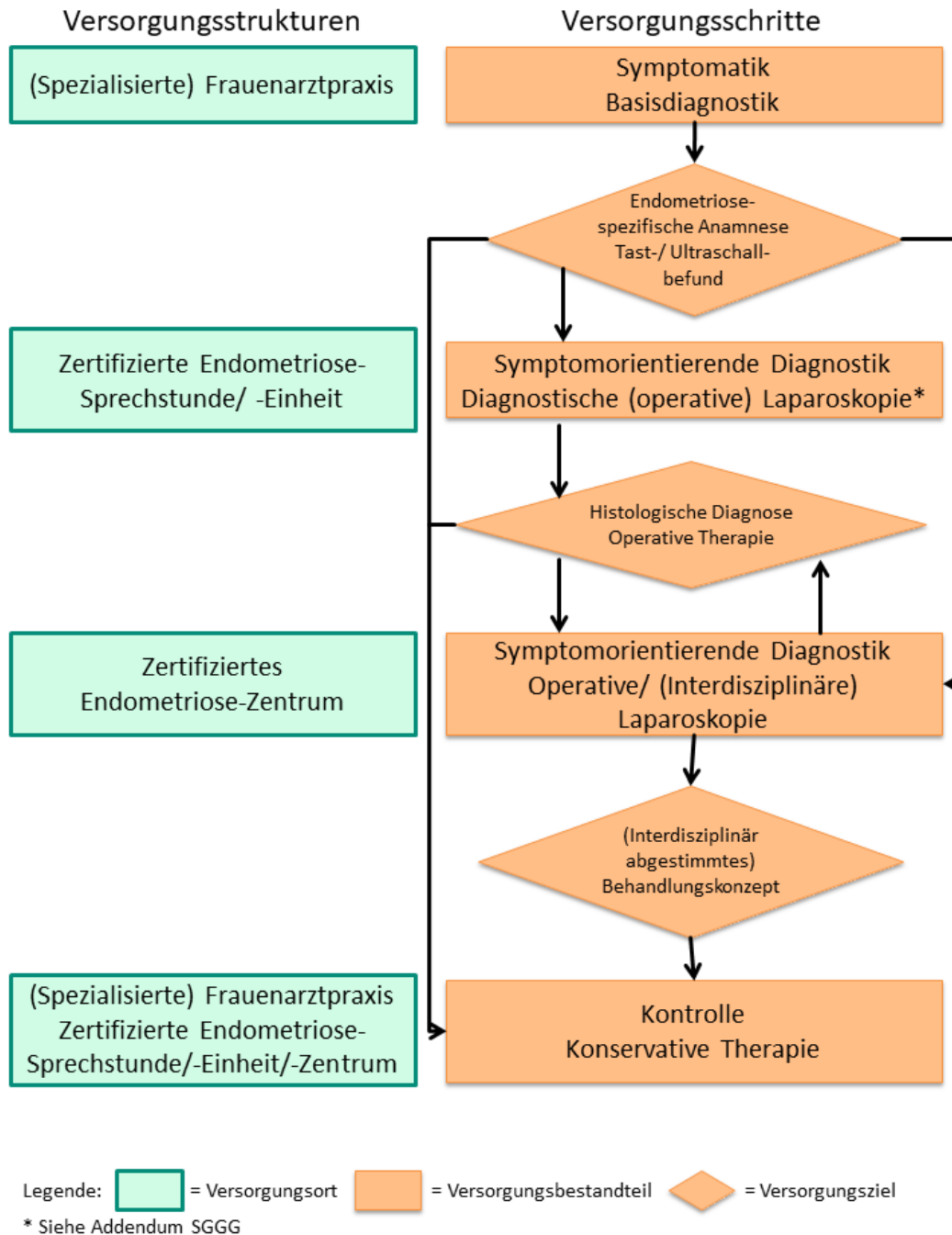
### Konsensbasierte Empfehlung 5.E14

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit Endometriose sollten von einem interdisziplinären Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen beinhalten. Dies ist in einer zertifizierten Struktur (Sprechstunde, Zentrum) realisierbar.

Abbildung 7: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe  
(basierend auf Expertenkonsens, Konsensusstärke ++)



Entscheidend in der Versorgungskette ist, dass die Informationen aus den einzelnen Bereichen gesammelt und systematisch dokumentiert werden, um relevante Aussagen zu Prozess-, Struktur und Ergebnisqualität treffen zu können. Aus diesem Basisdatensatz sollen die erforderlichen Datenfelder für die Abbildung von Qualitätsindikatoren erarbeitet werden.



## 6 Diagnostik und Therapie der Endometriose nach Lokalisation

*S. D. Schäfer*

„Allgemeine Ausführungen zur Symptomatik, Diagnostik und Therapie sind „Kapitel 3 Grundprinzipien der Symptomatik und Diagnostik der Endometriose“ und „Kapitel 4 Grundprinzipien der Therapie der Endometriose“ zu entnehmen.

Die folgenden Kapitel befassen sich nur mit spezifischen Betrachtungen zur Symptomatik, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Endometrioselokalisationen.

### 6.1 Endometriose des Uterus (N80.0)

*S. D. Schäfer, R. Chvatal, Ch. Houbois, H. Krentel, M. Mueller, Th. Papatthemelis*

#### **Symptomatik**

Bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri treten Hypermenorrhoe und azyklische Blutungen sehr häufig auf. Weitere Probleme sind Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Infertilität. In einer grundlegenden Analyse wird beschrieben, dass 40-50% der Betroffenen an Menorrhagie leiden, 10-12% an Metrorrhagie, 15-30% an Dysmenorrhoe und 7% an Dyspareunie. 30% der Patientinnen mit Adenomyosis uteri haben keine Beschwerden [166]. In 38-64 % liegt Adenomyosis uteri isoliert, d. h. auch ohne sonstige Endometriose vor [167].

Daten legen eine Assoziation von Adenomyosis uteri und Dysmenorrhoe in 50-93,4 % nahe. Eine lineare Korrelation zwischen dem Ausmaß der Adenomyosis uteri und Dysmenorrhoe konnte ebenso dokumentiert werden. Als Ursache für die Entstehung von Schmerzen werden der Prostaglandinstoffwechsel, fraglich das Vorhandensein von Nervenfasern in Adenomyosisläsionen, eine uterine Hyperperistalsis und vermehrte Expression von Oxytocinrezeptoren beschrieben.

Auch für abnorme uterine Blutungen wird eine Assoziation mit Adenomyosis uteri beschrieben. Weitere Arbeiten legen eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Adenomyosis uteri und der Blutungsstärke nahe. Dabei scheint v.a. die Penetrationstiefe in das Myometrium positiv mit der Blutungsstärke zu korrelieren. Als Ursachen für die verstärkte Blutungsneigung werden erhöhtes uterines Volumen, Hypervaskularisation des Uterus, Dysperistaltik und erhöhte Östrogen- und Prostaglandinproduktion beschrieben [168].

Adenomyosis uteri führt neben Blutungsstörungen und Schmerzen auch zu Subfertilität. Dies scheint durch eine Störung des Spermientransports als Folge einer Dysperistalsis mit vermehrter retrograder Menstruation - und damit vermehrter retrograder Peristaltik



auch der Tuben - und der endometrialen Dysfunktion begründet zu sein. Nach Entfernung einer tief infiltrierenden kolorektalen Endometriose waren die nachfolgenden Schwangerschaftsraten bei Frauen mit zusätzlicher Adenomyosis uteri im Vergleich zu denen ohne Adenomyosis uteri reduziert. Aktuelle Metaanalysen zeigen eine um 30 % reduzierte Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft bei Frauen mit Adenomyosis. Die Abortrate wird ebenso als erhöht beschrieben. Darüber hinaus scheint Adenomyosis uteri zu erhöhten Raten an Frühgeburten, vorzeitigem Blasensprung und Wachstumsrestriktion zu führen [168].

Trotz dieser Zusammenhänge wird auch diskutiert, ob es sich bei Adenomyosis uteri tatsächlich eher um einen inzidentellen Befund handelt und nicht wirklich um eine Pathologie. Weiss et al konnten zeigen, dass in 48% der Fälle bei Hysterektomie aus anderer Indikation in einem perimenopausalen Kollektiv Adenomyosis uteri vorlag. Dabei unterschieden sich die Patientinnen mit Adenomyosisnachweis hinsichtlich der Symptomatik nicht von den Patientinnen ohne Adenomyosis. Die Autoren schlussfolgern, dass Adenomyosis uteri daher nicht ursächlich für die Symptome, zu denen auch Schmerzen und Blutungsstörungen gehörten, sein kann, sondern lediglich einen Zufallsbefund darstelle [169].

### **Diagnostik**

Während die Diagnose Adenomyosis uteri streng genommen erst durch histologischen Nachweis gestellt ist, wird mittlerweile auch die Diagnose mittels MRT oder Sonographie oder mittels Kombination aus beiden Methoden als Nachweis akzeptiert.

### **Sonographie**

Die Diagnose der verschiedenen Formen der Adenomyosis uteri kann mittels transvaginalen Ultraschall erfolgen [170]. Verschiedene typische Ultraschallzeichen wurden in der Literatur beschrieben (*siehe Tabelle 13: Transvaginale Ultraschallzeichen der Adenomyosis uteri*). Die Zuverlässigkeit der einzelnen Ultraschallzeichen in der Vorhersage einer Adenomyosis uteri wird in verschiedenen Publikationen unterschiedlich bewertet und ist somit letztlich noch unklar. Dies gilt auch für die Kombination der verschiedenen Ultraschallzeichen. In einem aktuellen Review der Literatur der letzten 10 Jahre konnten eine gepoolte Sensitivität von 83.8 % und eine Spezifität von 63.9 % für den transvaginalen 2D-Ultraschall beschrieben werden [171]. Zur Diagnostik werden sowohl 2D als auch 3D Ultraschall eingesetzt. Bzgl möglicher Vorteile der 3D Technologie z.B. zur Bestimmung der Junktionalzone, die im MRT als hypodense verbrieterte Zone definiert ist, existieren keine qualitativ hochwertigen aktuellen Studien. In der additiven transvaginalen Dopplersonographie kann die zentrale Vaskularisierung der Adenomyosis uteri dargestellt werden. Diese Technik kann helfen, Adenomyosis uteri von Leiomyomen zu unterscheiden, die eher eine zirkuläre periphere Vaskularisierung haben [171].

Tabelle 13: Transvaginale Ultraschallzeichen der Adenomyosis uteri

Ultraschallform	Ultraschallzeichen	Literatur
Transvaginaler 2D Ultraschall	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Heterogenes Myometrium</li> <li>➔ Hypoechogene lineare Striae des Myometriums</li> <li>➔ Myometrane echoarme/ echoleere Zysten</li> <li>➔ Subendometriale Mikrocysten</li> <li>➔ Asymmetrie des Myometriums</li> <li>➔ Vergrößerter, globiger Uterus</li> <li>➔ Fragezeichenphänomen (Uteruskorpus retroflektiert, Fundus projiziert auf das hintere Kompartiment und Zervix antevertiert)</li> <li>➔ Verbreiterte Junktionalzone (basales Endometrium und die innerste Schicht des Myometriums)</li> <li>➔ Hyperechogene myometrane Spots</li> </ul>	[171], [172]

### Magnetresonanztomographie

Bei der Adenomyosis uteri liegen Veränderungen der zonalen Uterusanatomie vor. Häufig ist die Junktionalzone (JZ) in T1- / T2 gewichteten Sequenzen dysmorph und auf über 12 mm verbreitert. Zusätzlich sollte auch die Morphologie der JZ berücksichtigt werden, da es Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen irregulärer JZ und Adenomyosis uteri gibt [173]. Daneben kann eine Vorder- zu Hinterwand Asymmetrie vorliegen, die ein Zeichen von Muskelhyperplasie ist. Außerdem können im Myometrium zystisch imponierende Herde nachweisbar sein, die entweder eine fokale oder diffuse Verteilung aufweisen. Eine neuere Arbeit konnte weder eine Korrelation mit der maximalen Stärke der Junktionalzone, noch eine Korrelation mit einer Stärke der Junktionalzone über 12 mm und der Diagnose Adenomyosis uteri nachweisen, sehr wohl aber mit einem irregulären Aspekt der Junktionalzone [173]. Insgesamt sollte die Diagnose der Adenomyosis uteri in Zusammenschau aller oben genannten Auffälligkeiten erfolgen. In einem Review von 23 Arbeiten betrug die Sensitivität 77 % und die Spezifität 89 % für die Diagnosesstellung einer Adenomyosis uteri im MRT [174].

### Konsensbasierte Empfehlung 6.E15

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Verdachtsdiagnose der Adenomyose kann mittels Transvaginalsonographie und/ oder MRT gestellt werden. Die Transvaginalsonographie soll als Erstliniendiagnostik eingesetzt werden, die MRT als Zweitliniendiagnostik. Beide Methoden sind gleichwertig bezüglich ihrer Aussagesicherheit.

### **Sonstige Diagnostik**

Weitere diagnostische Kriterien bestehen in hysteroskopischen und laparoskopischen Zeichen und ggf. in Form von Biomarkern.

Hysteroskopische Zeichen sind Hypervaskularisation des Endometriums, „strawberry sign“ (hyperäme Bereiche des Endometriums mit weißen Punkten), endometriale Defekte und subendometriale hämorrhagische Zysten [168]. Hysteroskopische Biopsien sind assoziiert mit einer Sensitivität von 54,32 % und einer Spezifität von 78,46 % [168]. Damit ist die hysteroskopische Biopsie als diagnostisches Mittel möglich, aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität kann eine histologische Sicherung gleichwohl nicht gefordert werden.

Laparoskopische (und offen operative) Zeichen einer Adenomyosis uteri sind ein vergrößerter Uterus, „kissenartige“ Konsistenz des Uterus, sowie das „blue sign“ im Rahmen der Chromopertubation (der Uterus färbt sich bei der Chromopertubation blau an). Wenngleich diese Zeichen im klinischen Alltag Anwendung finden, existieren keine Publikationen, die den Stellenwert dieser Zeichen wissenschaftlich aufarbeiten.

Eine aktuelle Übersicht beschreibt eine histologische Sicherung neben der oben beschriebenen hysteroskopischen Sicherung hinaus per sonographisch gesteuerter transkutaner Nadelbiopsie oder per transvaginaler oder laparoskopischer sonographisch gesteuerter Nadelbiopsie. Die Sensitivität der Biopsie liegt zwischen 22,2 % (transvaginale Biopsie) und 97,8 % (laparoskopische Biopsie). Die Spezifität liegt zwischen 78,5 und 100%. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 75,9 -100 %. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 46,4 - 80 %. Für eine abschließende Betrachtung ist die vorliegende Datenlage jedoch nicht ausreichend [175].

Biomarker spielen in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle; wie auch für Endometriose allgemein sind diverse Biomarker publiziert. Bzgl. Adenomyosis uteri wurden z. B. CA 125, FAK (focal adhesion kinase), Moesin Überexpression (Zellmembranprotein) und Osteopontin (Sialoprotein) beschrieben. Keiner dieser Biomarker ist geeignet für die klinische Routine [176-179].

#### **Konsensbasierte Empfehlung 6.E16**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der biopsischen Sicherung der Adenomyosis uteri sollte keine Biopsie erfolgen.

### **Therapie der Adenomyosis uteri**

Die Wahl eines medikamentösen und/ oder operativen Therapieverfahrens wird durch das Alter der Patientin und einen eventuell vorhandenen Kinderwunsch beeinflusst.

#### **Medikamentöse Therapie**

Die Wirkung einer medikamentösen Therapie ist auf die Dauer der Behandlung beschränkt. Ein systematisches Review zeigte, dass 11-19 % aller Patientinnen gar nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, 5-59 % der Patientinnen sprechen an, haben aber noch Restbeschwerden, 17-34 % der Patientinnen erleiden ein Schmerzrezidiv nach Behandlungsende und 5-16 % der Patientinnen brechen die Therapie aufgrund von Ineffektivität oder unerwünschten Wirkungen ab [180].

#### **Hormonelle Therapie**

In der aktuellen Literatur werden als Behandlungsoptionen bei Adenomyosis uteri folgende Substanzen beschrieben [121,122,181]:

- ➔ GnRH Analoga
- ➔ Levonorgestrel-IUD (LNG-IUD; insbesondere 52µg Gesamtgehalt LNG)
- ➔ Gestagene
- ➔ Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)
- ➔ Aromataseinhibitoren (AI)

Sämtliche Formen der Hormontherapie zeigen eine Reduktion Adenomyosis-assoziiierter Beschwerden. Sie unterscheiden sich *jedoch* bezüglich der auftretenden Nebenwirkungen [122]. Die Wirkung der hormonellen Behandlungsoptionen wird direkt am ektopen Endometrium ausgelöst. Dies führt zu Reduktion der Proliferation, Reduktion der Läsionsgröße mit nachfolgend abnehmender Uterusgröße und in der Folge geringeren Schmerzsymptomen und geringerer Blutungsstärke [182]. Dabei entfalten systemische Therapieansätze ihre Wirkung über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und führen generell zu einem Hypoöstrogenismus. Dies führt dann zu einer Reduktion der Läsionsgröße und -aktivität. Lokale Therapieansätze wirken über eine direkte Endometriumatrophie und Stromadezidualisierung [182].

GnRH-Analoga reduzieren Adenomyose-assoziierte Schmerzen, Blutungsstärke und uterines Volumen. Eine GnRH-Analoga-Therapie ist ebenso mit einer erhöhten Schwangerschaftsrate nach der Therapie verbunden. Der Einsatz von GnRH Analoga ist durch klimakterische Beschwerden, sowie Einschränkung des Knochenstoffwechsels limitiert. Abhilfe kann eine add back Therapie mit geeigneter Östrogen-Gestagen-Kombination bringen (s.4.1 Hormonelle Therapie der Endometriose).

LNG-IUD führen zur Reduktion Adenomyose-assoziiierter Schmerzen, von Blutungsstörung und des uterinen Volumens [121]. Die Wirkung wird vermittelt durch Ausbildung

einer Endometriumatrophie, die auch im Bereich des ektopen Endometriums stattfindet. Die Behandlung mit LNG-IUD reduziert Schmerzen möglicherweise auch durch geringere nerve growth factor- (NGF) und NGF-Rezeptor-Expression [121].

Sowohl GnRH-Analoga als auch LNG-IUD reduzieren effektiv Adenomyose-assoziierte Schmerzen und Blutungsstärke und das uterine Volumen. Die Kombination aus GnRH-Analoga und LNG-IUD führt zu einer signifikant stärkeren Suppression der genannten Beschwerden. Die Expulsionsrate des IUD war bei kombinierter Behandlung ebenfalls reduziert [121].

Spezifische aktuelle Studien zur Evaluation der Behandlung von Adenomyosis uteri mit Gestagenen liegen nicht vor.

KOK reduzieren Schmerz- und Blutungssymptome. Als unerwünschte Wirkungen werden speziell Übelkeit, Brustspannen und Durchbruchblutungen beschrieben [122].

AI reduzieren Adenomyose-assoziierte Schmerzsymptome. Beschriebene unerwünschte Wirkungen limitieren Ihren Einsatz. Sie beinhalten Gelenk- und Muskelschmerzen, klimakterische Beschwerden, Osteoporose und die Entwicklung von Ovarialzysten [183].

Aktuelle Studien zu weiteren hormonellen Therapieverfahren wie Progesteron Rezeptor Modulatoren und GnRH Antagonisten liegen für Adenomyosis uteri nicht vor.

### Konsensbasiertes Statement 6.S9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle etablierten Therapieformen der Hormontherapie (Kombinierte orale Kontrazeptiva, Gestagene, geeignetes Gestagen-IUD, GnRH-Analoga) sind effektiv in der Behandlung von Adenomyose-assoziierten Beschwerden. Es liegen keine Hinweise für die Überlegenheit einer Substanzklasse vor.

#### **Nicht hormonelle Therapieansätze:**

Adenomyosis-spezifische Untersuchungen liegen z.B. zu NSAID u.a. nicht vor. Analog zur Behandlung von primärer Dysmenorrhoe und Endometriose ist von einer Wirksamkeit auszugehen.

#### **Integrative medikamentöse Behandlungsoptionen:**

San-Jie-Zhen-Tong-Kapseln, eine Substanzmischung aus der TCM, zeigen keine signifikante Reduktion Adenomyose-assoziiierter Schmerzen. Sie sind insbesondere der Behandlung mit GnRH-Analoga, LNG-IUD und Kombinationen daraus unterlegen [121]. Publikationen bzgl. anderer Substanzen zur Adenomyosis uteri liegen nicht vor. Die Rolle integrativer Behandlungsoptionen der Adenomyosis uteri ist demnach unklar.

**Interventionell-radiologische Therapie:****High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), hochfrequentierter gebündelter Ultraschall**

Bezüglich HIFU existieren noch keine komparativen und randomisierten Studien welche den Effekt der Therapie im Vergleich zu anderen Verfahren und den Einfluß auf die Fertilität ausreichend evaluieren. Die Beschaffung des HIFU Systems ist kostenintensiv und wird durch die Krankenkassen als Leistung bei Adenomyosis uteri derzeit nicht vergütet. Der routinemäßige Einsatz kann aufgrund einer unzureichenden Datenlage bisher nicht empfohlen werden.

**Embolisation**

Die Embolisation der Arteria uterina mit Mikropartikeln wurde vor zwanzig Jahren eingeführt, in der Hoffnung die operative Myomtherapie ersetzen zu können. Die hohen Erwartungen haben sich nicht erfüllt. In den letzten Jahren sind wenige Artikel publiziert worden zum Thema Embolisation bei Adenomyosis uteri als Alternative zur Hysterektomie. Bei unzureichender Datenlage und beschriebenen Nebenwirkungen kann die Embolisation als Behandlungsoption bei Adenomyose derzeit nicht empfohlen werden.

Eine in Fallbeispielen berichtete operative Alternative zur klassischen Embolisation i.S. eines Uterina-Clippings oder -Koagulation kann vermutlich ähnliche Ergebnisse erzielen. Allerdings liegen auch hierzu keine ausreichenden Studien vor, so dass der routinemäßige Einsatz ebenfalls nicht empfohlen werden kann.

**Transzervikale Elektroablation**

Die transzervikale Elektroablation wirkt ähnlich wie die Ablation durch HIFU. Es liegen derzeit keine Daten zur Wirksamkeit bei Adenomyosis uteri aus RCTs vor. Der routinemäßige Einsatz kann daher nicht empfohlen werden.

**Percutaneous Microwave Ablation (PMWA), perkutane Mikrowellenablation**

Zum Einsatz der PMWA bei Adenomyose gibt es insgesamt nur wenige Arbeiten. Eine Studie beschreibt vermehrten vaginalen Ausfluss nach PMWA. Dieser war höher, je geringer der Abstand zwischen dem durch PMWA abgetragenen Adenomyoseareal und der Junktionalzone war. Aussagen zum Erfolg der Therapie sind nicht publiziert [184]. Der routinemäßige Einsatz dieses Verfahrens kann daher nicht empfohlen werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E17**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Interventionelle Behandlungsoptionen wie hochfrequentierter, gebündelter Ultraschall (HIFU), Embolisation, transzervikale Elektroablation perkutane Mikrowellenablation (PMWA) sollen zur Behandlung von Adenomyosis uteri nur in Studien eingesetzt werden.



### **Operative Therapie**

Der Nutzen einer uteruserhaltenden operativen Behandlung bei Patientinnen mit Kinderwunsch oder Wunsch nach Organerhalt bei Manifestation einer Adenomyosis uteri ist durch randomisierte Studien nicht belegt. Eine Metaanalyse von 19 Studien (insgesamt 1843 Patienten mit histologisch nachgewiesener Adenomyosis) hat vor kurzem jedoch gezeigt, dass die operative Exzision einer Adenomyosis uteri zu einer zufriedenstellenden Schmerz- und Blutungskontrolle sowie zu einer nachgewiesenen Reduktion des Uterusvolumens führt [185]. Wenn intraoperativ eine vollständige Entfernung der Adenomyosis uteri erreicht werden konnte, so kam es zu einer Verbesserung der Schmerzen um den Faktor 6,2 und der Menorrhagie um den Faktor 3,9. Auch wenn beim operativen Eingriff nur ein Teil der Adenomyosis uteri reseziert werden konnte, kam es immer noch zu einer Verbesserung der Schmerzen um den Faktor 5,9, bzw. der Menorrhagie um den Faktor 3,0.

Bei der operativen Behandlung ist grundsätzlich zu unterscheiden, ob eine diffuse, eine fokale oder eine zystische Adenomyosis uteri vorliegt. Eine zystische Adenomyosis uteri kann meist gut in toto exzidiert werden, auch wenn die Identifikation der Schichten meist schwieriger ist als bei einem Myom. Möglicherweise ist deshalb die Rezidivrate nach laparoskopischer Exzision höher, als wenn eine zystische Adenomyosis uteri durch Laparotomie entfernt wird [186].

Auch bei einer fokalen Adenomyosis uteri kann eine Exzision sinnvoll sein, denn in verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine Operation sowohl die Schmerzproblematik als auch die Infertilität verbessert. In einer Übersichtsarbeit konnten Grimbizis und Mitarbeiter zeigen, dass nach einer vollständigen Exzision, die Dysmenorrhoe und die Menorrhagie um 82 % respektive 68,8 % verbessert werden konnten bei einer Schwangerschaftsrate von 68,8 %. Sogar nach einer partiellen Exzision konnten eine Reduktion der Dysmenorrhoe, eine Kontrolle der Menorrhagie und eine Schwangerschaftsrate von 81,8 %, 50,0 % und resp. 46,9 % erzielt werden [187].

Bei abgeschlossener Familienplanung stellt die Hysterektomie die effektivste Therapie dar. Es bleibt in das Ermessen von Patientin und Operateur gestellt, für welches Verfahren man sich hierbei entscheidet (vaginal, abdominal, laparoskopisch-assistiert vaginal, total laparoskopisch, laparoskopisch suprazervikal). Eine alleinige vaginale Hysterektomie ohne simultane Laparoskopie schließt die Möglichkeit der Entfernung peritonealer Implantate allerdings aus und sollte daher die Ausnahme sein. Die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie (LASH) scheint unter kritischer Beachtung der S3-Leitlinie «Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen» der DGGG, OEGG und SGGG (AWMF Nr. 015 – 070) für diese Indikation geeignet [188], da die Zervix uteri nur äußerst selten involviert ist. Gleichzeitig muss präoperativ eine tief infiltrierende Endometriose ausgeschlossen werden [189]. Unbenommen von dieser generellen Empfehlung zur Hysterektomie bleibt die Beachtung potentiell negativer Folgen einer Hysterektomie bei Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen [190].

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E18**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Resektion einer zystischen oder fokalen Adenomyosis uteri kann zur Schmerz- und Blutungskontrolle durchgeführt werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E19**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei abgeschlossener Familienplanung und entsprechender Symptomatik kann bei Adenomyosis uteri eine Hysterektomie empfohlen werden.

Literatur: In Anlehnung an die S3-Leitlinie „Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen.“ in der Version 1.0 April 2015, AWMF-Nr. 015/070. mit Abschwächung des Empfehlungsgrades.

**Abschlussbemerkungen**

Zusammenhänge zwischen Adenomyosis uteri und Fertilität wurden in diesem Kapitel bereits angeschnitten. Spezifische Betrachtungen zur Therapie bei Subfertilität und Adenomyosis uteri werden im Kapitel 7.2 Endometriose und Kinderwunsch behandelt.



## 6.2 Endometriose des Ovars und der Tube (N80.1 und N80.2)

S. D. Schäfer, R. Chvatal, J. Drahoňovský, L.-Ch. Horn, Ch. Houbois, M. Mueller, Th. Papatthemelis

### **Symptomatik ovarieller und tubarer Endometriose**

Typische Probleme der Endometriome sind Dysmenorrhoe, chronische nicht menstruelle Beschwerden und Infertilität. Die Symptomatik von Patientinnen mit ovarieller oder tubarer Endometriose unterscheidet sich nicht wesentlich von der Symptomatik von Frauen mit Endometriose anderer Lokalisationen. Die Bedeutung der ovariellen Endometriose für die Fertilität ist möglicherweise höher als die Bedeutung sonstiger Endometriosemanifestationen. Untersuchungen zu ausschließlich tubarer Endometriose existieren nicht.

### **Einfluss von Endometriomen auf die ovarielle Funktion/ Reserve:**

Bezüglich des Einflusses von Endometriomen auf die ovarielle Funktion und Reserve ist die Datenlage nicht eindeutig. Während ein Review aus dem Jahr 2015 zu dem Schluss kommt, dass Endometriome die ovarielle Reserve und Funktion einschränken, resümiert ein anderes Review aus dem Jahr 2014, dass die Rolle von Endometriomen bzgl. der ovariellen Reserve weiterhin unklar sei [191,192]. Ein späterer RCT an 116 Patientinnen kommt zu dem Schluss, dass die ovarielle Reserve durch das Vorliegen von Endometriomen reduziert wird [193]. Zusammenfassend ergeben sich Hinweise dafür, dass Endometriome einen negativen Einfluß auf die ovarielle Reserve und Funktion ausüben könnten.

Der potentielle negative Einfluß des Endometrioms auf die ovarielle Reserve und Funktion wird vermutlich ausgelöst durch Dehnung des ovariellen Cortex, lokale inflammatorische Prozesse, oxidativen Stress und Fibrosierung des Ovars [192].

### **Konsensbasierte Empfehlung 6.E20**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Vor Festlegung der Therapiestrategie bei ovarieller Endometriose kann das Anti-Müller-Hormon als Marker der ovariellen Reserve bestimmt werden

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E21**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die ovarielle Funktion soll bei der Entscheidung zur Therapie von Endometriomen berücksichtigt werden.

**Konsensbasiertes Statement 6.S10**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer Entfernung von Endometriomen in Rezidivfällen besteht ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen ovariellen Funktionsverlust.

**Konsensbasiertes Statement 6.S11**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle bekannten Operationsverfahren der Endometriome schränken die ovarielle Reserve ein.

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E22**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Diagnosestellung eines Endometrioms sollte das gleichzeitige Vorliegen einer tief infiltrierenden Endometriose ausgeschlossen werden.

**Diagnostik ovarieller und tubarer Endometriose****Sonographie**

Endometriome werden durch gynäkologische Untersuchung und transvaginale Sonographie diagnostiziert. Das ovarielle Endometrium weist i.d.R. ein typisches Echomuster auf. Es finden sich aber auch sonographisch komplexe Ovarialprozesse mit heterogenem Erscheinungsbild. Daher kann eine Abgrenzung von funktionellen Zysten einerseits und Dermoiden, Kystomen oder einem Ovarialkarzinom oder Borderline Tumoren andererseits im Einzelfall schwierig sein.

Relevante Aspekte der Ultraschalldiagnostik der Ovarien:

- a. Präoperative Beurteilung: Endometriome können mit Adhäsionen und TIE assoziiert sein. Da diese Faktoren die Strategie der Operation beeinflussen, ist es von grösster Bedeutung neben ovarieller Endometriose auch das Vorhandensein von potentiellen anderen Krankheitsmanifestationen zu evaluieren. Eine umfassende vaginale Ultraschall-Untersuchung ist daher obligatorisch. Neben der transvaginalen Sonographie wird bei bekannter Assoziation von ovarieller und tief infiltrierender Endometriose in der Regel auch eine abdominale Nieren-sonographie durchgeführt. Zur Evaluation von möglichen Adhäsionen steht das "sliding sign" zur Verfügung. Das Vorliegen eines "frozen pelvis" und von "kissing ovaries" dient als weiteres diagnostisches Kriterium [194].
- b. Differentialdiagnostik von Adnextumoren: Neben der Diagnosestellung von Endometriomen dient die Sonographie dem Ausschluss differentialdiagnostischer benigner und maligner Alternativdiagnosen. Bei geplantem laparoskopischem Vorgehen und sonographisch unklarem Ovarialbefund sei auf die entsprechende S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (AWMF-Registernummer: 032/035OL) verwiesen [195]. Zur Beurteilung werden die Kriterien der International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) 'simple-rules' eingesetzt [196]. Bei Vorliegen einer unklaren ovariellen Raumforderung wird eine histologische Abklärung durchgeführt [195].

### Konsensbasierte Empfehlung 6.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die transvaginale Sonographie soll zur Beurteilung der Ovarien bei gesicherter oder vermuteter Endometriose eingesetzt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 6.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei sonografisch suspektem Ovarialbefund soll die operative, histologische Diagnosesicherung unter Berücksichtigung der onkologischen Sicherheit erfolgen.

**MRT****Ovar**

Aufgrund des hohen Weichteilkontrasts ist die MRT mit intravenösem Kontrastmittel in der Lage verschiedene Raumforderungen des Ovars und der Tube zu differenzieren. Endometriome zeigen in der MRT spezifische Merkmale, aus diesem Grund kann mit einer Sensitivität und Spezifität von ~90% die Diagnose gestellt werden [197].

**Tube**

Mittels MRT ist es möglich, die Tubenanatomie darzustellen und Endometrioseherde zu detektieren.

**Tumormarker**

Im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung komplexer Ovarialprozesse wird häufig eine Bestimmung des CA-125 durchgeführt. Da das CA-125 bei Endometriosepatientinnen jedoch regelmäßig erhöht ist, kommt ihm hierbei keine differentialdiagnostische Bedeutung zu [195]. Die Spezifität ist unzureichend; seine Bestimmung zur Abklärung bei Endometrioseverdacht wird daher in der klinischen Routine nicht empfohlen. Im Verlauf der Erkrankung - z. B. bei Rezidivverdacht - ist die klinische Situation und nicht der CA-125-Spiegel entscheidend.

**Therapie ovarieller und tubarer Endometriose****Medikamentöse Therapie**

Die alleinige medikamentöse Therapie der Ovarialendometriome ist unzureichend. Eine präoperative GnRH-Analagon- oder Gestagen-Gabe kann zur Verkleinerung des Endometrioms führen [198]. Ob dadurch operationstechnische Vorteile erzielt oder die Rezidivraten vermindert werden, wird in der Literatur kontrovers dargestellt. Postoperative GnRH-Analoga kompensieren eine unvollständige Operation nicht. Während einige Arbeitsgruppen zeigen konnten, dass die postoperative Applikation eines hormonellen Antikonzeptivums die Rezidivrate zu verringern vermag, zeigten zwei andere prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Untersuchungen niedrige Rezidivraten unabhängig vom Behandlungsarm [199,200]. In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass die Rezidivhäufigkeit der ovariellen Endometriose bei einer Langzeitprophylaxe mit kontinuierlicher Einnahme von Ovulationshemmern über 18 bis 24 Monate gesenkt werden kann [201].

### Konsensbasierte Empfehlung 6.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur Rezidivprophylaxe von Endometriomen kann eine systemische hormonelle Therapie (bevorzugt mit KOK) langfristig durchgeführt werden.

#### **Interventionelle Therapie**

Interventionelle Therapieansätze wie HIFU, Embolisation oder Transzervikale Elektroablation haben keinen Stellenwert in der Behandlung von ovarieller oder tubarer Endometriose.

#### **Operative Therapie**

##### **Einfluss des OP-Verfahrens auf die ovarielle Reserve:**

Die operative Entfernung von Endometriomen durch komplette Zystektomie reduziert die ovarielle Reserve und Funktion. Bipolare Koagulation zur Herstellung von Hämostase scheint ein weiterer wesentlicher Faktor in der Reduktion der ovariellen Reserve zu sein. Andere Methoden der Blutstillung wie z.B. eine ovarielle Naht oder die Verwendung von Hämostyptika haben einen potentiell weniger destruktiven Effekt. Die vorliegende Datenlage erlaubt aber keine abschließende Aussage darüber, welche Methode der Blutstillung den jeweils anderen überlegen ist [191]. Spätere RCTs zeigen vielleicht eine Überlegenheit der Naht gegenüber bipolarer Koagulation [202-204]. Die Verwendung eines Ultraschallskalpell war in einem RCT ebenfalls vergesellschaftet mit reduzierter ovarieller Reserve [202].

##### **Weitere Einflussfaktoren auf die ovarielle Reserve:**

Weitere Einflussfaktoren wie Zystengröße, Bilateralität und Erfahrung des Operators werden diskutiert. Die aktuelle Datenlage ergibt diesbezüglich divergente Ergebnisse [204]. Ein RCT mit einer kleinen Fallzahl von 28 Patientinnen demonstriert einen höheren negativen Einfluss der Operation auf die ovarielle Reserve bei Patientinnen in einer Rezidivsituation [205].

##### **Einfluss des OP Verfahrens auf die Fertilität:**

###### *OP Verfahren und Spontankonzeption:*

Die operative Entfernung von Endometriomen versus expektativem oder eingeschränkt operativem Vorgehen erhöht die Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Spontanschwangerschaften [192,206].

*OP Verfahren und assistierte Reproduktion:*

Ist eine assistierte Reproduktion ohnehin geplant, so werden die Erfolgsaussichten durch eine vorherige Endometriomentfernung vermutlich nicht erhöht [192,207].

**Einfluss des OP Verfahrens auf Schmerzen und Rezidive:**

*OP Verfahren und Schmerzen:*

Die Entfernung ovarieller Endometriose reduziert effektiv Endometriose-assoziierte Schmerzen [192]. Bezüglich dieses Aspekts haben sich seit der letzten Auflage der Leitlinie keine neuen Erkenntnisse ergeben. Daher gilt weiterhin, dass die effektivste Therapie der ovariellen Endometriome in deren operativer Entfernung besteht. Nach einer Metaanalyse ist die ovarerhaltende Entfernung (Extraktion) des Zystenbalgs der thermischen Destruktion durch Hochfrequenz-Strom, Laser-Vaporisation oder Argon-Plasma-Koagulation hinsichtlich der Schmerzsymptomatik sowie der Rezidiv- und Schwangerschaftsraten insgesamt überlegen [208].

*OP Verfahren und Rezidivwahrscheinlichkeit:*

Die Zystektomie zur Kompletentfernung eines Endometrioms ist anderen operativen Ansätzen hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit überlegen. Sowohl Zystenrezidive, als auch Schmerzrezidive treten nach Zystektomie seltener auf [191,204,206].

Ob sich diese Aussage nur auf Endometriome größer als 4cm Durchmesser erstreckt, ist fraglich [209]. Neuere Untersuchungen bestätigen die Überlegenheit der Zystektomie gegenüber anderen operativen Verfahren auch bzgl. Schmerzrezidiven [206].

**Adhäsionen nach Entfernung ovarieller Endometriome:**

Adhäsionen als postoperative Folge treten bei Operation aufgrund von Endometriose häufig auf und können zu Schmerzen und eingeschränkter Fertilität beitragen. Diese Adhäsionen treten v.a. periovariell und im Bereich des Douglasraums auf. Daher wäre ein prophylaktisch einsetzbares präventives Verfahren wünschenswert. Eine aktuelle Metaanalyse konnte zeigen, dass, wenngleich die Datenlage heterogen ist, und weitere RCTs erforderlich sind, die temporäre ovarielle Suspension das erneute Auftreten von Adhäsionen möglicherweise verhindern kann [210].

### Vorgehen bei Kinderwunsch und Endometriom (siehe auch Kapitel 7.2 Endometriose und Kinderwunsch):

Folgende Faktoren sprechen für die Durchführung einer operativen Entfernung des Endometrioms [192]:

- ➔ symptomatische Patientin,
- ➔ intakte ovarielle Reserve,
- ➔ Vorliegen eines unilateralen Endometrioms,
- ➔ suspekter Präsentation des Endometrioms mit V.a. ovarieller Malignität

Folgende Faktoren sprechen für die Durchführung einer primären assistierten Reproduktion [192]:

- ➔ asymptomatische Patientin,
- ➔ Kinderwunsch bzw. Vorliegen einer Infertilität,
- ➔ ältere Patientin,
- ➔ bereits reduzierte ovarielle Reserve,
- ➔ Vorliegen von bilateralen ovariellen Endometriomen,
- ➔ Rezidivsituation

Konsensbasiertes Statement 6.S12	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei der operativen Primärtherapie eines Endometrioms erhöht dessen vollständige Entfernung im Vergleich zur Fensterung des Ovars die Spontanschwangerschaftsrate und ist medikamentösen Therapieansätzen bzgl. Schmerzreduktion und Rezidivvermeidung überlegen.	

#### **Abschlussbemerkung:**

Empfehlungen zur Behandlung von Subfertilität aufgrund ovarieller und tubarer Endometriose über die hier angeführten Wirkungen operativer Endometriomentfernung hinaus sind dem Kapitel 7.2 Endometriose und Kinderwunsch zu entnehmen.

### 6.3 Endometriose des Beckenperitoneums/ peritoneale Endometriose (N80.3)

*S. P. Renner, R. Chvatal, L.-Ch. Horn, Ch. Houbois, M. Mueller, Th. Papatthemelis, S. D. Schäfer*

Die peritoneale Endometriose tritt in verschiedenen makroskopischen Erscheinungsformen auf, wobei man hauptsächlich folgende Herde unterscheidet: rot, weiß, braun, schwarz und hell/blasig. Frühere Annahmen, dass es sich bei den verschiedenen Farben der Läsionen um unterschiedliche Aktivitätsstufen der Endometriose handelt, haben sich in Studien nicht bestätigt. Vielmehr scheinen das umgebende Bindegewebe und der Inhalt der zystischen Anteile einen Einfluss auf das makroskopische Erscheinungsbild zu haben [211]. Die Rezdivrate, die Schmerzstufe oder die Chance schwanger zu werden, sind bislang nicht in Bezug auf das makroskopische Erscheinungsbild untersucht worden.

Der Nachweis einer peritonealen Endometriose ist lediglich mittels Laparoskopie möglich. Bildgebende Verfahren zum Nachweis der peritonealen Endometriose fehlen. Eine asymptomatische peritoneale Endometriose, die zufällig im Rahmen einer Laparoskopie oder Laparotomie entdeckt wird, ist bei diagnostischen Unklarheiten bioptisch abzuklären.

Eine symptomatische peritoneale Endometriose sollte primär operativ behandelt werden. Das oberste Therapieziel besteht in der möglichst kompletten Entfernung der Endometriose bei der Primäroperation. Eine second-look Operation sollte nicht durchgeführt werden. Die Vermutung, dass eine medikamentöse Vorbehandlung bei ausgedehntem Endometriosebefall für die Operation vorteilhaft ist konnte wissenschaftlich nicht bewiesen werden. Diese ist deshalb obsolet.

#### Konsensbasierte Empfehlung 6.E26

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei intraoperativer Diagnose einer symptomatischen peritonealen Endometriose sollte eine primäre vollständige Entfernung angestrebt werden. Eine geplante second-look Laparoskopie mit oder ohne Vorbehandlung soll nicht durchgeführt werden.

Bei der operativen Therapie der Peritonealendometriose unterscheidet man zwischen der Exzision und der Ablation. Wenige randomisierte Studien haben die Unterschiede zwischen den beiden Verfahren untersucht. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass multiple Verfahren der Ablation existieren (Laser, monopolarer/ bipolarer



Strom) und die operative Expertise zwischen verschiedenen Operateuren sowohl im Erkennen der Endometriose als auch in der Therapie unterschiedlich ist. Trotzdem hat sich gezeigt, dass keine Unterschiede zwischen der Ablation und der Exzision bestehen [161].

Konsensbasiertes Statement 6.S13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Ablation und die Exzision der peritonealen Endometriose sind in Bezug auf die Schmerzreduktion gleichwertig.	
Literatur: [161]	

In Bezug auf verschiedene Schmerzentitäten ist es umstritten, in wie weit eine operative Therapie der peritonealen Endometriose überhaupt einen Benefit gerade bei minimaler, superfizieller Endometriose mit sich bringt. So konnte die Studie von Riley et al. 2018 keine Verbesserung des Outcomes in Bezug auf Dyspareunie, Dyschezie und chronische Unterbauchschmerzen zeigen. Einzig die Dymenorhoe zeigte eine signifikante Schmerzreduktion 6 und 12 Monate nach der Operation [161].

Konsensbasiertes Statement 6.S14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die operative Entfernung der Peritonealendometriose führt zu einer signifikanten Verbesserung der Dysmenorrhoestärke auf einer visuellen Analogskala (VAS). Für chronische Unterbauchschmerzen, Dyschezie und Dyspareunie konnte dieser Effekt bei operativer Entfernung der peritonealen Endometriose nicht nachgewiesen werden.	
Literatur: [161]	

## 6.4 Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina (N80.4)

*U. A. Ulrich, R. Chvatal, J. Drahoňovský, T. Fehm, Ch. Houbois, M. Mueller, P. Oppelt, Th. Papathemelis, S. D. Schäfer*

Im Vordergrund stehen bei der symptomatischen Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina neben der fast immer präsenten Dysmenorrhoe eine mehr oder weniger ausgeprägte Dyspareunie sowie Dyschezie. Nicht selten ist zusätzlich das Rektum involviert (s. Kapitel 6.5 Endometriose des Darmes (N80.5)). In einer randomisierten Studie führte die Komplettresektion einer Douglasendometriose zu einer langanhaltenden Verbesserung der Lebensqualität. Bei inkompletter operativer Entfernung konnte die postoperative GnRHa-Gabe das Symptom Schmerz nur temporär verbessern, wobei es zum Wiederauftreten nach Absetzen der GnRHa kam. Bei Komplettresektion ergab sich kein zusätzlicher Nutzen durch weiterführende GnRHa [212].

### Konsensbasierte Empfehlung 6.E27

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer symptomatischen Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina sollte eine funktionsadaptierte Komplettresektion durchgeführt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 6.E28

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine asymptomatische Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina ohne aktuell absehbare klinisch relevante Sekundärfolgen (z. B. Harnstau) muss nicht behandelt werden.

Patientinnen mit Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina, die nicht operiert wurden, sollten im Falle einer Schwangerschaft über die erhöhte Rate an mütterlichen und ggf. auch kindlichen Komplikationen aufgeklärt werden. Das betrifft im Einzelnen: Frühgeburtlichkeit, Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung und Hypertonie. Bei Vorliegen einer rektovaginalen Endometriose sind darüber hinaus mehr Kaiserschnitte sowie Komplikationen im Rahmen einer Sectio caesarea zu verzeichnen, wie intraperitoneale Blutungen, Blasenläsionen und konsekutiver Hysterektomie im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose (s. Kapitel 7.3 Endometriose: Schwangerschaft und Geburt) [213].

Eine TIE im hinteren Kompartiment ist häufig auch mit einer Adenomyosis uteri vergesellschaftet, die möglicherweise eine größere Bedeutung für eine vorliegende Sterilität hat. Die Entfernung der TIE ist dann nicht mit einer erhöhten Schwangerschaftsrate assoziiert und kann nicht empfohlen werden, allein um die Fertilität zu verbessern. Die Diagnostik im Hinblick auf eine zusätzliche Adenomyosis uteri ist in dieser Situation anzustreben [214].

Bei Kontraindikationen für ein operatives Vorgehen, oder wenn die Patientin keine Operation wünscht, ist eine medikamentöse Therapie der symptomatischen Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina angezeigt. Auch wenn die klinische Erfahrung hierbei für die Induktion einer therapeutischen Amenorrhoe spricht, gibt es bisher keine randomisierten Studien, die das beweisen. Zur Verfügung stehen Gestagene, orale und vaginale Östrogen-Gestagen-Kombinationen (KOK-Präparate) und intrauterine, LNG-freisetzende Systeme. Gestagene allein sind bei hierbei möglicherweise etwas überlegen [145].

## 6.5 Endometriose des Darmes (N80.5)

P. Oppelt, R. Chvatal, J. Drahoňovský, T. Fehm, L.-Ch. Horn, Ch. Houbois, J. Langrehr, M. Mueller, Th. Papathemelis, S. D. Schäfer, U. A. Ulrich

### Symptomatik

Bei Darmbefall treten unterschiedliche intestinale Symptome wie Dyschezie, Druckgefühl, Blähungen, Tenesmen, Schleim- und Blutabgang, Diarrhoe und Obstipation bzw. Wechsel der Stuhlgewohnheiten auf. Fehlende Symptome schließen einen Darmbefall nicht aus.

Beim Vorliegen einer Rektumendometriose kommt es häufig ebenfalls zu einem Befall des Septum rectovaginale. Diese kann neben der Dyschezie die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr erklären. Außer Rektumbefall sind häufig das Sigma, die Appendix vermiformis und/ oder das Zökum befallen. Ein Befall des Dünndarms ist eher selten anzutreffen - Mehrfachlokalisationen sind möglich. Das Auftreten eines Ileus aufgrund der Darmendometriose gilt als Seltenheit [215].

### Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose wird zunächst klinisch durch die oft hinweisende Anamnese, die vaginale/rektale Palpation sowie zusätzlich apparativ durch die vaginale Sonographie gestellt (*Tabelle 14: Klinische Untersuchungen zur Abklärung einer tief infiltrierenden Endometriose*). Im Rahmen der weiteren Abklärung haben sich verschiedene Untersuchungen bewährt (*Tabelle 15: Fakultative Untersuchungen zur Abklärung einer tief infiltrierenden Endometriose*):

Bzgl. der bildgebenden Diagnostik sind folgende Aussagen zu beachten:

- ➔ Die transvaginale Sonographie bietet ebenfalls eine leicht durchführbare und aussagefähige Darstellung der TIE einschließlich der Diagnose eines tiefen Rektumbefalls mit hoher Sensitivität und Spezifität bei geringerer Belastung der Patientin [112,216].
- ➔ Mit der rektalen Endosonographie ist eine sichere und einfache Vorhersage über das Vorliegen einer tiefen Rektuminfiltration möglich [217].
- ➔ Die MRT weist eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer TIE auf und liefert wertvolle Informationen [217].
- ➔ Die Kolorektoskopie wird bei Verdacht auf Rektosigmoidbefall sehr häufig eingesetzt. Allerdings ist eine Infiltration der Mukosa äußerst selten; eher ist bei ausgedehntem Befund eine Impression von außen zu erwarten – nur etwa 26 % der

Patientinnen mit Rektumendometriose zeigen eine Stenose, so dass ein negativer rektoskopischer Schleimhautbefund die Regel ist und einen Befall der Darmmuskularis keineswegs ausschließt [218].

In einer Vergleichsstudie zwischen Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) wurden die genannten Methoden bezüglich der diagnostischen Leistungsfähigkeit für insgesamt äquivalent befunden, wobei die MRT z. T. die höchste Sensitivität aufwies [217]; in einer anderen Arbeit wurde der transvaginalen Sonographie der Vorzug gegeben [219]. Unabhängig von der präoperativen Diagnostik entscheidet sich das Ausmaß der Resektion oft erst während der Operation (z. B. multiple Darmherde: Rektum, Sigma, Zökum).

Tabelle 14: Klinische Untersuchungen zur Abklärung einer tief infiltrierenden Endometriose

Untersuchung	Aussage
Inspektion (zweiblättrige Specula)	sichtbare Endometriose im Fornix posterior
Palpation (immer auch rektal)	Uterus häufig retroflektiert; derbe, knotige, dolente Infiltration des Darms im Septum rectovaginale (retrozervikal)
Transvaginale Sonographie	Darstellung des tiefen Rektumbefalls

Tabelle 15: Fakultative Untersuchungen zur Abklärung einer tief infiltrierenden Endometriose

Untersuchung	Aussage
Kolorektoskopie	Impression von außen Mukosabefall (selten) bei rektalen Blutungen präoperativ obligat zur differentialdiagnostischen Abklärung potentieller primärer Darmerkrankung
Magnetresonanztomographie	Befall der Darmwand, der Blase; Adenomyosis uteri
rektale Endosonographie:	Befall der Darmwand

Bei Angaben zu Blut im Stuhl muss immer eine differentialdiagnostische Abklärung einer rektalen Blutung erfolgen [220]. Eine prospektive Fallstudie konnte keine manometrisch fassbaren, anorektalen Dysfunktionen bei Rektumendometriose nachweisen [221].

### **Therapie**

Therapie der Wahl bei symptomatischer tief infiltrierender Darmendometriose ist die Resektion in sano [222]. In Studien konnte ein positiver Effekt auf die Schmerzen und die Lebensqualität insgesamt demonstriert werden [223]. In Bezug auf die Fertilität können positive Effekte nicht ausgeschlossen werden, muss aber die Komplikationsrate mit in Betracht gezogen werden [224]. Aufgrund der organüberschreitenden Manifestationen ist bei TIE des Darmes die präoperative Beratung, die Planung und Durchführung des Eingriffes im interdisziplinären Konsens unter Einschluss der Viszeralchirurgie zu treffen.

Für die Operation stehen unabhängig von der Zugangsart verschiedene Techniken zur Verfügung: Shaving, Discresektion, Segmentresektion. Dem Nutzen der Resektion sind die operationsbedingte Morbidität und die Rezidivrate der Endometriose gegenüberzustellen [223]. Rezidive nach Darmresektion wegen TIE finden sich in etwa 14 % (5 – 25 %) [88,225].

Nach Rektumsegmentresektionen muss in ca. 5 – 14 % mit z. T. schweren intra- und unmittelbar postoperativen Komplikationen (Anastomoseninsuffizienzen) gerechnet werden [222,226-229]. Aufgrund der angeführten Daten wird die tiefe Rektumsegmentresektion bei benignen Erkrankungen wie der Endometriose sehr kritisch betrachtet. Alternativ hierzu werden deshalb Techniken wie das mukosa-schonende „Shaving“ oder die Vollwandexzision ohne Kontinuitätsresektion empfohlen [230,231]. Auch die – z. T. irreversiblen – Langzeitfolgen sind immer gegen den erhofften positiven Effekt der Operation abzuwägen. Neben Fisteln und rektaler Dysfunktion [232] ist dabei die Blasenatonie mit unter Umständen der Notwendigkeit eines permanenten Selbstkatheterismus durch die Patientin von besonderer klinischer Relevanz [228,233].

Ursache ist die im Einzelfall unvermeidliche operative Alteration der hypogastrischen Nervenplexus (Nn. splanchnici). Das Risiko einer postoperativen Blasenatonie mit Selbstkatheterismus wurde in einer Studie mit 29 % angegeben; das Risiko war assoziiert mit einer gleichzeitigen partiellen Kolpektomie [234]. Ob nervenschonende Operationstechniken solche urologischen Folgen zu verhindern vermögen, wird untersucht [235,236].

Eine besondere Situation liegt auch immer dann vor, wenn komplexe kolorektale und urologische Prozeduren in einer Sitzung durchgeführt werden – hier gilt es abzuwägen, ob nicht ein zweizeitiges Vorgehen ein geringeres Komplikationsrisiko beinhaltet [237]. Wegen der Komplexität der Eingriffe soll die operative Behandlung der TIE in Einrichtungen mit entsprechender Erfahrung erfolgen [165].

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E29**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Patientin mit Hämatochezie soll differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

**Konsensbasiertes Statement 6.S15**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine asymptomatische Patientin mit Darmendometriose bedarf keiner operativen Intervention.

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E30**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Therapie der Patientin mit Darmendometriose soll im interdisziplinären Konsens in (möglichst) zertifizierten Einrichtungen durchgeführt werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E31**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patientinnen mit einer Endometriose des Darmes soll bei konservativer Therapie, bzw. prä- und postoperativ eine Nierenultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um eine klinisch stumme Hydronephrose nicht zu übersehen.

## 6.6 Endometriose in der Hautnarbe (N80.6)

*Th. Papathemelis, R. Chvatal, T. Fehm, Ch. Houbois, M. Mueller, S. D. Schäfer, U. A. Ulrich*

Endometriose in der Hautnarbe gehört zu den seltenen extragenitalen Befunden und kann Haut, Subkutangewebe, Faszie oder die abdominelle Muskelwand infiltrieren. Vorherige Operationen können Sectio, Hysterektomie oder andere pelviskopische Eingriffe sein; in der Regel befinden sich somit die Endometrioseherde in anatomischer Nähe zu der ehemaligen Haut- Schnittführung. Je nach Voroperation können der Bauchnabel, die Narben der ehemaligen Arbeitstrokarkstellen, oder der Bereich oberhalb der Symphyse betroffen sein. Die iatrogene Verschleppung von Endometriumgewebe während der Operation stellt eine potentielle, mechanistische Erklärung der Hautnarbenmanifestation dar. Die Einnistung und Vitalität des Gewebes in der Hautnarbe als auch seltene in der Literatur beschriebene Fälle von abdominaler Bauchdeckenmanifestation von Endometriose ohne vorherige Operation lassen sich allerdings dadurch nicht ausreichend erklären [238,239].

Hautnarbenendometriose kann eine typische zyklische Symptomatik hervorrufen. Durch die klinische Untersuchung und insbesondere der Abdominalsonographie können die Herde gut visualisiert werden. Zusätzliche CT oder MRT Untersuchungen haben nicht zwingend einen diagnostischen Mehrwert [240].

Die operative Endometrioseherdentfernung im Gesunden führt zur einer guten Symptomkontrolle und stellt die Therapie der Wahl dar [239,240]. Zu Alternativen wie die perkutane Kryoablation als auch die Radiofrequenzablation existieren limitierte Daten in der Literatur [241,242].

### Konsensbasiertes Statement 6.S16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die operative Entfernung eines Endometrioseherdes in einer Hautnarbe führt zu einer Symptomkontrolle und ist die Therapie der Wahl.



## 6.7 Endometriose der Harnblase und des Ureters (N80.8)

*M. Mueller, R. Chvatal, J. Drahoňovský, T. Fehm, L.-Ch. Horn, Ch. Houbois, Th. Papatthemelis, S. D. Schäfer, U. A. Ulrich, I. Zraik*

Die Endometriose des Harntraktes betrifft nur ungefähr 1 bis 2 % aller Patientinnen mit Endometriose, sie kann erhebliche klinische Konsequenzen haben, da sie zu einem silenten Nierenfunktionsverlust führen kann. Die urogenitale Endometriose betrifft vor allem die Blase (84 % der Endometriosen des Harntraktes), gefolgt von einer Ureterendometriose (10 %), einer Endometriose der Nieren (4 %) oder der Urethra (2 %) [94,105]. Einige Autoren sind der Meinung, dass die Blasenendometriose und die Ureterendometriose zwei verschiedene Formen der urogenitalen Endometriose darstellen. In der Folge werden deshalb diese zwei Formen separat vorgestellt.

Konsensbasiertes Statement 6.S17	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Eine Endometriose der Harnblase und/ oder des Harnleiters kann schwerwiegende Konsequenzen haben, wie z.B. einen Harnstau mit potentiell konsekutivem Verlust der Nierenfunktion.	

### **Blasenendometriose**

#### **Symptomatik**

Patientinnen mit einer Blasenendometriose leiden an unspezifischen Symptomen. Am häufigsten beschreiben sie suprapubische Schmerzen (52%), eine Pollakisurie mit Harndrang (41 %) und/oder eine Dysurie (21 %). Eine Hämaturie wird nur in ca. 20 % der Fälle beschrieben [94,97]. Viele Patientinnen mit Blasenendometriose werden wegen Polyurie, Dysurie und Mikrohämaturie häufig fälschlicherweise wegen rezidivierender Harnwegsinfekte behandelt [94].

#### **Diagnostik**

Bei anamnestischem Verdacht auf Blasenendometriose ist ein Ultraschall mit genauer Beurteilung der Blasenwand indiziert. Die meisten Blasenendometriosen sind ultrasonographisch gut darstellbar. Nur bei kleineren Blasenendometriosen (< 1 cm im Ø) ist die Magnetresonanzuntersuchung der Sonographie überlegen [243].

Wird die Verdachtsdiagnose einer Blasenendometriose bildgebend erhärtet, sollte eine Zystoskopie durchgeführt werden. Bei der Zystoskopie wird einerseits die Diagnose definitiv bestätigt, andererseits ermöglicht die Zystoskopie, die Distanz zwischen dem En-

dometrioseknoten und den Ureterostien einzuschätzen [94]. Kann während der Zystoskopie die Verdachtsdiagnose einer Endometriose nicht bestätigt werden, so ist ein Distensionstest sowie eine Blasenwandbiopsie durchzuführen, um eine interstitielle Zystitis auszuschließen [243].

### **Therapie**

Auch wenn in der Literatur vereinzelt Fälle von medikamentös behandelten Blasenendometriosen beschrieben sind [244] besteht die Therapie der Blasenendometriose in den meisten Fällen in einer Teilzystektomie [94,245]. Wenn der Endometrioseknoten in der Nähe der Ureterostien lokalisiert ist, so wird unmittelbar vor dem Eingriff ein Doppel-J-Katheter eingelegt. Die transurethrale Resektion eines Endometrioseknotens wird nicht empfohlen, da die Endometriose extrinsisch in die Blasenwand hineinwächst, d.h. die Endometriose wächst von außen in Richtung Submukosa. Nach Exzision des Endometrioseknotens wird die Blase verschlossen, wobei viele Techniken hierfür in der Literatur angegeben sind. In der Regel erfolgt der Verschluss fortlaufend, monofil, extramukosal. Da es sich um eine Exzision eines Teils der Blase handelt, wird der Blasenkatheeter für fünf bis zehn Tage in situ belassen. Unmittelbar vor dem Entfernen des Blasendauerkatheters wird ein Zystogramm zur Blasendichtigkeitsprüfung durchgeführt. Eine zeitgleiche operative Therapie der tief infiltrierende Endometriose der Harnblase und des Rektums ist aufgrund eines möglichen Komplikationsmanagements immer besonders kritisch zu überdenken (s. Kapitel 6.5 Endometriose des Darmes (N80.5)).

### **Ureterendometriose**

#### **Symptomatik**

Die Ureterendometriose ist meistens einseitig und kommt links viel häufiger vor als rechts [246]. Sie ist meistens im unteren Drittel des Ureterverlaufs lokalisiert und tritt in der Regel mit anderen Endometrioseläsionen auf [94,105,246]. Es werden zwei Hauptformen der Ureterendometriose unterschieden. Bei der extrinsischen Ureterendometriose ummauert eine Endometrioseläsion (Knoten im Septum rectovaginale, Endometriom, Beckenwand/ Parametrium) den Ureter und infiltriert diesen von außen. Diese Form der Ureterendometriose kommt viel häufiger vor als die sogenannte intrinsische Ureterendometriose. Bei dieser Form der Ureterendometriose werden die Tunica muscularis des Ureters oder das Urothelepithel direkt vom ektopen Endometrium infiltriert. Bezüglich der Pathogenese dieser seltenen Form der Ureterendometriose bestehen verschiedene Erklärungen. So wird eine lymphatische oder venöse Metastase von ektopem Endometrium diskutiert. Andere Autoren sind der Meinung, dass es sich initial um eine Umwandlung von Stammzellen in Endometriosezellen handelt. Auch bei dieser Form der urogenitalen Endometriose leiden die Patientinnen an unspezifischen Symptomen.

Oft kommt es zu einer asymptomatischen Harnstauungsnieren mit möglichem Übergang in einen Nierenfunktionsverlust [94,247]. Eine Endometriose des Harnleiters ist insgesamt sehr selten und kommt bei weniger als 1 % aller Frauen mit Endometriose vor. Bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose ist die Inzidenz jedoch viel höher

[94,97,246,247]. Zwischen der Größe eines Endometrioseknotens im Bereich des Septum rectovaginale und einer Ureterendometriose besteht eine direkte Korrelation. Eine Ureterendometriose kommt statistisch signifikant häufiger vor bei einem Endometrioseknoten im Septum rectovaginale mit einem Durchmesser  $> 3$  cm [94,97]. Ein weiterer Risikofaktor für eine Ureterendometriose stellt das Vorhandensein von „kissing ovaries“ dar [248].

### **Diagnostik**

Bei einem klinisch palpablen Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale, der Rektumwand, der Parametrien (Beckenwände) oder bei ultrasonographischem Nachweis von „kissing ovaries“ ist an die Möglichkeit einer Ureterendometriose zu denken. Deshalb ist in diesen Situationen sowohl präoperativ als auch im Falle von Kontrolluntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen eine Nierensonographie durchzuführen, um eine Dilatation der Nierenbecken auszuschließen.

Bei Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale mit Verdacht auf Kompression des Ureters oder beim Nachweis einer Nierenbeckenkelchdilatation ist eine genauere fachurologische Abklärung der Ureteren unabdingbar. Bei Nachweis von gestauten Nierenbecken kann präoperativ eine Nierenszintigraphie durchgeführt werden, um die Nierenfunktion präoperativ zu überprüfen. In seltenen Fällen, vor allem bei Verdacht auf intrinsische Ureterendometriose, kann ein Uro-MRT sinnvoll sein.

### **Therapie**

Die laparoskopische Ureterolyse, evtl. mit präoperativer Einlage eines Doppel-J-Ureterkatheters, ist heutzutage die Therapiemethode der Wahl einer Ureterendometriose [94,105,249]. In den meisten Fällen erholt sich die Ureterstenose wenige Wochen nach der Ureterolyse. In den Fällen, wo präoperativ bildgebend eine Ureterstenose mit Dilatation des Ureters und/ oder des Nierenbeckens nachgewiesen wurde, muss drei Monate postoperativ die Bildgebung wiederholt werden, um den Erfolg der Behandlung nachzuweisen. In seltenen Fällen, vor allem bei intrinsischer Endometriose, kann ein kleiner Bereich des Ureters exzidiert und reanastomosiert [249] oder eine Ureterozystoneostomie durchgeführt werden [250]. In einer Übersicht der verschiedenen, meist kleinen Serien konnten Berlanda et al. zeigen, dass die Unterschiede in den Rezidivraten zwischen den drei verschiedenen Operationstechniken klein sind [251]. Es ist meistens sinnvoll, in einem ersten Schritt die Ureterdekompression ohne Segmentresektion bzw. Ureterimplantation zu versuchen und erst bei Misserfolg, falls sich der Ureter bzw. das Nierenbecken nicht erholen, eine Ureterozystoneostomie durchzuführen. Auch wenn bei einer präoperativ durchgeführten Szintigraphie die Nierenfunktion  $< 10$  % liegt wird heute, falls klinisch keine weiteren Symptome vorhanden sind, die betroffene Niere in situ belassen. Nicht selten kommt es zur Erholung eines Teiles der Nierenfunktion.

## 6.8 Seltene Extragenitale Endometrioselokalisierungen, extraabdominelle Endometriose (N80.8)

*U. A. Ulrich, R. Chvatal, W. Dudek, Ch. Houbois, M. Mueller, H. Krentel, Th. Papathemelis, S. D. Schäfer, H. Sirbu*

Unter dem klinischen Begriff „seltene extragenitale Endometrioselokalisierungen und extraabdominelle Endometrioseformen“ werden vor allem Manifestationen im Bereich der Bauchdecken, (z.B. im Bereich von Hautnarben s. Kapitel 6.6 Endometriose in der Hautnarbe (N80.6)), des Nabels, der Vulva sowie des Thorax subsummiert. Eine histologische Sicherung nach entsprechender sonographischer Darstellung oder Schnittbildgebung ist zum einen für die Festlegung des therapeutischen Vorgehens, zum anderen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung bei atypischer Lokalisation Voraussetzung. Da die Lokalisation dieser Endometriosemanifestationen mit Regelmäßigkeit in andere Fachgebiete fällt, sollte eine entsprechende Kooperation erfolgen [240].

Eine Endometriose der Bauchdecke (siehe auch Kapitel 6.6 Endometriose in der Hautnarbe (N80.6)) betrifft in der Regel Patientinnen, bei denen eine Sectio caesarea oder eine Myomenukleation vorausgehen, nur selten tritt sie primär auf. Klinisch findet sich eine zyklisch anschwellende und gelegentlich livide durch die Haut schimmernde, dolente Raumforderung. Fast immer befindet sich die Bauchdeckenendometriose in der Muskelschicht und/ oder der Faszie. Je nach Größe des Defektes nach der Resektion kann sich ggf. eine Rekonstruktion mit einem Netzimplantat erforderlich machen. Rezidive nach kompletter Resektion sind selten. Für die Planung der Operation werden die sonographische und/oder kernspintomographische Lokalisation und Charakterisierung empfohlen [252].

Die primäre Endometriose des Nabels, die meistens unabhängig von früheren abdominalen Eingriffen mit Eröffnung der Gebärmutterhöhle auftritt, präsentiert sich mit Verfärbung und zyklischem, schmerzhaftem Anschwellen des Nabels, gelegentlich kommt es zum Austritt von Sekret oder Blut aus dem Nabel. Die Resektion in sano ist die Therapie der Wahl. Eine ästhetischen Ansprüchen genügende Rekonstruktion ist dabei selbstverständlich. Sofern hierfür die Expertise fehlt, ist ein Facharzt für Plastische und Rekonstruktive Chirurgie hinzuzuziehen [253].

### Konsensbasierte Empfehlung 6.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Eine symptomatische Bauchdecken- oder Nabelendometriose sollte operativ entfernt werden.

**Thorakales Endometriose-Syndrom (TES)****Katamenialer Pneumothorax**

Die Endometriose des Diaphragmas, der Pleura und des Lungenparenchyms wird in der Literatur auch unter dem Terminus technicus „Thorakales Endometriose-Syndrom, TES“ zusammengefasst. Hierunter fällt auch das klinische Bild des katamenialen Pneumothorax. Die Diagnostik und Therapie soll hierbei gemeinsam mit dem Fachgebiet der Thoraxchirurgie erfolgen.

Typische Symptome und Zeichen der thorakalen Endometriose sind Schmerzen, katamenialer Pneumothorax, Hämorthorax, Hämoptysen sowie Beschwerden und Schmerzen, die in die rechte Schulter ausstrahlen. Beim katamenialen Pneumothorax stehen Kurzatmigkeit, thorakale Schmerzen und rechtsseitige Schulterschmerzen im Vordergrund. Typischerweise beginnen hierbei die Schmerzen 72 – 24 Stunden vor der Menstruation. Die Prävalenz des katamenialen Pneumothorax unter allen Fällen mit Pneumothorax bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase wird mit 7,3% bis 36,7% angegeben. Die Betroffenen sind etwas älter als Frauen mit anderen Formen der Endometriose. Zu 89 % wird eine Diaphragma-Endometriose gefunden, bei etwa 55 % dieser Patientinnen besteht auch eine pelvine Endometriose, und bei 50% geht eine pelvine operative Intervention voraus. Zu 93 % ist die rechte Thoraxhälfte betroffen [254].

**Konsensbasierte Empfehlung 6.E33**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei thorakaler Endometriose und/ oder Endometriose-assoziiertem Pneumothorax (inklusive katamenialem Pneumothorax) sollten primär konservative, medikamentöse Maßnahmen eingesetzt werden. Bei Versagen der medikamentösen Therapie oder bei Kontraindikationen soll eine thoraxchirurgische Therapie erfolgen.

Die kombinierte laparoskopisch-thorakoskopische Operation zeigt gute Ergebnisse. Bei der alleinigen thorakoskopischen Intervention können Herde, die nur an der abdominalen Seite des Diaphragmas sichtbar sind, sowie potentielle weitere intrabdominale und pelvine Herde nicht dargestellt werden. Um die Rezidivrate zu senken, sollte eine postoperative endokrine Suppressionstherapie erfolgen; diese Kombination ist der alleinigen Exzision oder der alleinigen medikamentösen endokrinen Therapie im Hinblick auf die Rezidivrate deutlich überlegen [255,256].

## 7 Spezielle Situationen bei Endometriose

### 7.1 Endometriose bei Adolescentinnen

*M. W. Beckmann, I. Brandes, R. Chvatal, Ch. Fahlbusch, T. Fehm, K. Hancke, Ch. Klapp, H. Kremer, H. Krentel, S. Mechsner*

Im Jahr 2016 waren 1,7 % (454 von 27.113) der stationären Patientinnen mit der Hauptdiagnose N.80 (Endometriose) unter 20 Jahre alt [257]. Die genaue Prävalenz der Endometriose in der Adoleszenz ist nicht bekannt, da die Diagnose nur durch eine histologische Sicherung im Rahmen einer Operation gestellt werden kann. Auch wenn meistens angenommen wird, dass sich die Endometriose erst nach einiger Zeit der Menstruation manifestiert, gibt es gesicherte Fälle, in denen eine Endometriose schon vor der Menarche, nach Beginn der Thelarche aufgetreten ist. In einem systematischen Review von 2013, in den 15 Studien eingeschlossen wurden, zeigte sich bei 62% (Range 25 - 100%) der Jugendlichen, die wegen Dysmenorrhoe oder chronischer Unterbauchschmerzen eine Laparoskopie erhielten, eine Endometriose. Bei den Patientinnen die eine Laparoskopie wegen Dysmenorrhoe erhielten, lag die Prävalenz bei 70% und bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen, die sich refraktär auf konservativen Therapieversuche gezeigt hatten, bei 75% [258].

Bis zu zwei Drittel der erwachsenen Frauen, bei denen eine Endometriose operativ gesichert wurde, berichten, dass ihre Schmerzsymptomatik bereits in der Adoleszenz begonnen hatte. Die bekannte Problematik des langen Intervalls zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der korrekten Diagnose einer Endometriose (in Österreich und Deutschland im Durchschnitt 10 Jahre) besteht auch bei der Adolescentin. Hier kommt erschwerend hinzu, dass sich die Beschwerden der Adolescentinnen mit Endometriose von denen der erwachsenen Frau unterscheiden können. Es ist beschrieben, dass Adolescentinnen besonders häufig an nicht-zyklischen Unterbauchschmerzen in Kombination mit Dysmenorrhoe oder aber auch als alleiniges vorrangiges Symptom leiden. Aus Befragungen erwachsener Frauen mit gesicherter Endometriose zeigen sich Hinweise darauf, dass folgende Symptome in der Adoleszenz mit einem erhöhten Risiko für eine Endometriose einhergehen: nicht-zyklische Unterbauchschmerzen, schwere Dysmenorrhoe, Fehlen in der Schule und Nichtansprechen auf NSAIDs oder KOKs [41,259,260].



**Konsensbasiertes Statement 7.S18**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle Formen von anhaltenden Unterbauchschmerzen (Dysmenorrhoe, zyklische und azyklische Unterbauchschmerzen) in der Adoleszenz können Symptome einer Endometriose sein.

Bei Adolescentinnen müssen andere Differenzialdiagnosen der Unterbauchschmerzen ebenfalls interdisziplinär abgeklärt werden (siehe entsprechende Kapitel dieser Leitlinie). Von gynäkologischer Seite sind insbesondere Verschlussfehlbildungen des Müllergangsystems als häufigste Differenzialdiagnose bei sekundärer Dysmenorrhoe in der Adoleszenz, sowie Hymenalatresie, Ovarialtumore, Ovarialtorsion, Tuboovarialabszess und Extrauterin gravidität auszuschließen. Evidenzbasierte Daten zur optimalen Untersuchung der Adolescentin mit V.a. Endometriose liegen nicht vor. Üblicherweise erfolgt die Untersuchung der Adolescentin angepasst an ihren Entwicklungsstand. Es sollte eine Inspektion des äußeren Genitales, zur optimalen Einsicht am besten auf dem gynäkologischen Stuhl, erfolgen. Auf eine Spekulum-Untersuchung sowie eine bimanuelle Palpation wird ggf. verzichtet, zum Beispiel wenn die Adolescentin noch keinen Geschlechtsverkehr hatte. Ist ein vaginaler Ultraschall nicht möglich, erfolgt die Beurteilung des inneren Genitales von abdominal bei gefüllter Blase. Die Untersuchung dient bei der Adolescentin insbesondere der Differenzialdiagnostik. Ein unauffälliger Untersuchungsbefund schließt eine Endometriose nicht aus. Der Ausschluss einer Endometriose kann nur operativ erfolgen. Der Nutzen einer frühzeitigen operativen Sanierung der Endometriose auf den weiteren Krankheitsverlauf, auf das Risiko für eine tief infiltrierende Endometriose sowie auf das Risiko für eine Sterilität wird kontrovers diskutiert. Sichere Daten hierzu liegen nicht vor. Daher erfolgt üblicherweise zunächst eine empirische konservative Therapie mit dem Ziel der Beschwerdereduktion.

Bezugnehmend auf die S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ (AWMF-Registernummer 015/015, Stand August 2019) [261] kann die Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva helfen Menstruationsschmerzen zu verringern. Sie werden in der Behandlung der primären und sekundären Dysmenorrhoe off label verordnet. Die evidenzbasierte Datenlage sowohl für KOK als auch für reine Gestagenpräparate ist aber gering.

Große randomisiert kontrollierte Studien zur optimalen konservativen Therapie endometrioseassoziiierter Beschwerden bei Adolescentinnen liegen nicht vor. Für Adolescentinnen liegen kleinere Studien zur Anwendung von KOK, Dienogest 2 mg/d und das 52 mg Levonorgestrel-haltige Intrauterinsystem (LNG-IUS) vor, die positive Effekte auf Dysmenorrhoe bei Adolescentinnen zeigen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie in die 76 Adolescentinnen mit moderater oder starker Dysmenorrhoe eingeschlossen wurden, zeigte sich eine Überlegenheit bezüglich der Schmerzreduzierung von KOK gegenüber Placebo [262].

Seit 2017 liegen auch Daten zur Behandlung mit Dienogest 2 mg/d bei Adolescentinnen mit klinischem Verdacht auf Endometriose vor [125]. Nach 52-wöchiger Behandlung zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Schmerzen, jedoch auch ein Rückgang der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule, so dass eine Behandlung mit Dienogest in der Adoleszenz eine besondere Nutzen-Risiko Abwägung unter Einbeziehung des Osteoporoserisikos erfordert [125]. Dienogest ist zur Behandlung der Endometriose, aber nicht zur Kontrazeption zugelassen und ist daher für Adolescentinnen mit Wunsch nach sicherer Kontrazeption nicht geeignet. Auch zur Anwendung des LNG-IUS mit 52 mg Levonorgestrel (Liegedauer 5 Jahre) liegen Daten vor, die eine gute Verträglichkeit und einen Benefit auf Blutungsstörungen inklusive der Dysmenorrhoe bei Adolescentinnen zeigen [263].

Aufgrund der großen klinischen Erfahrungswerte, der einfachen Anwendung und des positiven Zusatznutzens für KOK bei Adolescentinnen besteht die Therapie bei V.a. Endometriose bei der Adolescentin in erster Linie üblicherweise in der Gabe von NSAID und/ oder einem KOK. Besteht eine Beschwerdepersistenz unter zyklischer Gabe nach 3 Monaten, kann ein Wechsel des Präparates oder eine Gabe im Langzyklus (off-label use) in Analogie zur Therapie bei erwachsenen Patientinnen erwogen werden. Bezugnehmend auf die S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ (AWMF-Registernummer 015/015, Stand August 2019) [261] ist bei menstruations-assoziierten Beschwerden (Dysmenorrhoe, katameniale Kopfschmerzen (Migräne), intestinale Irritationen) die Einnahme kombinierter hormoneller Kontrazeptiva im Langzyklus der konventionellen Anwendung überlegen.

Dabei besitzen KOK im konventionellen Einnahmezyklus und im Langzyklus eine gleich hohe kontrazeptive Sicherheit. Es gibt keinen Hinweis auf unterschiedliche Gesundheitsrisiken. Die Evidenz der in die Cochrane Analyse [140] inkludierten Studien wird als gut beurteilt [261]. Daten hierzu speziell für Adolescentinnen liegen jedoch nicht vor.

Bestehen bei der Adolescentin unter konservativen Therapiemaßnahmen weiterhin relevante Beschwerden, so ist eine operative Abklärung mittels Laparoskopie und ggf. Sanierung der Endometriose im selben Eingriff indiziert und mit der Patientin und ihren Eltern zu besprechen. Daten zur Rezidivrate bei Adolescentinnen existieren nicht. Angelehnt an Behandlungskonzepte bei Erwachsenen erfolgt im Anschluss üblicherweise eine hormonelle Rezidivprophylaxe.

Die Behandlung Jugendlicher mit GnRH-Analoga ist auf Grund des Nebenwirkungsprofils und insbesondere der negativen Auswirkungen auf die Knochendichte auch nach histologischer Sicherung einer Endometriose nicht zu empfehlen. Sollte sie in Einzelfällen doch erfolgen, so zeigen Daten aus den USA, dass eine hormonelle „add-back“ Therapie sich positiv auf die Knochengesundheit und die Lebensqualität der Jugendlichen auswirkt [264].



**Konsensbasierte Empfehlung 7.E34**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die Primärtherapie bei V.a. Endometriose sollte in der Adoleszenz konservativ medikamentös erfolgen.

**Konsensbasierte Empfehlung 7.E35**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei therapierefraktären Schmerzen sollte eine Laparoskopie zur Abklärung der Beschwerden und ggf. Sanierung einer Endometriose möglichst im selben Eingriff erfolgen.

## 7.2 Endometriose und Kinderwunsch

*K. Hancke, R. Chvatal, T. Fehm, H. Krentel, A. Schüring, F. Siedentopf*

Ein Zusammenhang zwischen Endometriose und unerfülltem Kinderwunsch ist seit vielen Jahren bekannt, wird aber immer wieder kontrovers diskutiert, da die tatsächliche kausale Ursache nicht bekannt ist. Angenommen wird, dass die Prävalenz für Endometriose bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ebenfalls bis zu 50% [265]. Der Ausbreitungsgrad hat auf der einen Seite einen Einfluss auf die Schwangerschaftschancen, da bereits durch die anatomischen Veränderungen, wie Verklebungen/ Verwachsungen und Beeinträchtigung des Tubenfaktors die Chancen reduziert sind. Außerdem haben Frauen mit Endometriose häufig sehr starke Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, so dass dieser häufig vermieden wird. Andererseits scheint nicht nur der Ausbreitungsgrad der Endometriose die Chancen auf eine Schwangerschaft zu vermindern, denn auch Frauen mit einer peritonealen Endometriose haben bereits eine niedrigere Fekundabilität (2-10%) als Frauen ohne nachgewiesene Endometriose (15-20%) [266]. Ursächlich werden hier eine Überproduktion von Prostaglandinen, Metalloproteinasen, Zytokinen und/oder Chemokinen diskutiert, die eine chronische Entzündung hervorrufen [265,267]. Diese wiederum hat einen Einfluss auf eine veränderte Follikulogenese, Eizellqualität und die Implantation [265,267].

Da das Alter der Frauen bei der Geburt des ersten Kindes in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen ist (2018 im Durchschnitt 31,3 Jahre) [268], und auch das Risiko für eine Endometriose mit zunehmendem reproduktivem Alter steigt, sollten Frauen mit histologisch gesicherter Endometriose über deren Einfluss auf die Erfüllung des Kinderwunsches aufgeklärt werden.

### ***Einfluss der operativen Therapie***

Bezug nehmend auf die Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ [269] sollte bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch im Rahmen der laparoskopischen Diagnosesicherung der Endometriose auch eine Entfernung der peritonealen Endometrioseherde erfolgen, da nachgewiesen wurde, dass die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate dadurch verbessert werden können [267,269,270]. Die Sanierung der tief-infiltrierenden Endometriose muss in der Regel unabhängig vom Kinderwunsch auf Grund der Schmerzen durchgeführt werden (Vergleiche Kapitel 4.3 Operative Therapie der Endometriose, Empfehlung 4.E12). Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch konnten einige Studien zeigen, dass eine Sanierung der TIE einen Vorteil für die Schwangerschaftsrate bedeutet [269,271].

### ***Kinderwunsch bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri***

Bei Patientinnen mit Endometriose und Kinderwunsch sollte das mögliche Vorliegen einer zusätzlichen Adenomyosis uteri abgeklärt werden (Vergleiche Kapitel 6.1 Endometriose des Uterus (N80.0), da die Adenomyosis uteri einen negativen Effekt auf die

Fertilität der Patientin haben kann. Dies betrifft die Schwangerschaftsraten, Geburtenraten sowie Abortraten sowohl bei spontanem Schwangerschaftseintritt als auch nach ART. Eine evidenz-basierte Therapieempfehlung existiert bislang nicht, es stehen jedoch verschiedene medikamentöse und operative Optionen zur Verfügung, die sich günstig auf die Fertilität der Patientinnen auswirken können [272-275]. Neuere Daten deuten darauf hin, dass das Vorliegen einer Adenomyosis uteri auch mit geburtshilflichen Komplikationen assoziiert sein kann [276].

### ***Kinderwunsch bei Patientinnen mit Endometriomen***

Ob eine Entfernung von Endometriomen die Chancen auf eine Schwangerschaft erhöht ist aktuell nicht eindeutig nachgewiesen. Bezug nehmend auf die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ (AWMF-Registernummer 015/085, Stand Februar 2019) [269] ist die Sanierung eines Endometrioms keine Vorbedingung für einen IVF-Erfolg. Wenn eine operative Entfernung eines Endometrioms durchgeführt wird (siehe auch Kapitel 6.2 Endometriose des Ovars und der Tube (N80.1 und N80.2)), ist die Indikation für eine operative Entfernung auch in Hinblick auf die ovarielle Reserve mit der Patientin zu diskutieren [269,270].

### ***Einfluss auf die Ovarielle Reserve***

Die ovarielle Reserve beschreibt die vorhandene Anzahl und Qualität der Oozyten in den Ovarien und soll dadurch eine Information über das reproduktive Potential der Ovarien bzw. die Fekundität geben [277]. Sie ist ein komplexes System, das von verschiedenen Faktoren abhängig ist, und vom Alter, der Genetik, Umweltfaktoren und wahrscheinlich auch von einer Endometriose beeinflusst wird. Um die ovarielle Reserve zu messen, stehen verschiedene Tests zur Verfügung, die nicht immer einen brauchbaren prädiktiven Wert aufweisen. Erhöhte Serumspiegel von Follikel-Stimulierenden Hormon (FSH) in der frühen follikulären Phase können zwar einerseits eine verminderte ovarielle Reserve vermuten lassen. Andererseits ist diese Messung sehr instabil und wird vom Zyklustag und vom Labor-kit beeinflusst. Daneben kann trotz einer verminderten ovariellen Reserve ein normaler FSH-Wert vorliegen. Eine weitere Methode ist das antrale Follikel Count (AFC), das angibt, wie viele antrale Follikel in einem Ovar sonographisch gemessen werden können. Diese Messung unterliegt ebenfalls großen Schwankungen, u.a. mit einer hohen inter-observer-Variabilität. In den letzten Jahren hat sich die Messung des Anti-Müller-Hormons (AMH) etabliert. Das AMH wird von den ovariellen Granulosazellen gebildet, ist wenig zyklusabhängig und weist eine hohe Sensitivität auf. Einen hohen Stellenwert hat der AMH-Wert in der Vorhersage für die ovarielle Stimulation vor artifiziellen reproduktiven Techniken (ART). Nachteil ist v.a. das Vorhandensein von unterschiedlichen Analyse-Assays und ein fehlender internationaler Standard [277]. Gleichwohl hat sich die Messung des AMH-Wertes für die Beurteilung der ovariellen Reserve etabliert.

Der Großteil der Studien, die den Effekt der laparoskopischen Entfernung einer ovariellen Endometriosezyste auf die ovarielle Reserve untersucht haben, konnten zeigen, dass der AMH-Wert durch die operative Intervention sinkt [278-282]. Auch wenn eine

Studie zeigen konnte, dass der AMH-Wert ebenfalls bei der Entfernung von anderen anatomischen Strukturen (Myome, nicht-endometriosebedingte Ovarzysten) sinkt, war das Ausmaß des Verlustes bei der Entfernung der Endometriosezysten am größten [281]. Daher sollte die Indikation für die Entfernung ovarieller Endometriosezysten in Hinblick auf die ovarielle Reserve gestellt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 7.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit histologisch gesicherter Endometriose sollten über die möglicherweise eingeschränkten Schwangerschaftschancen aufgeklärt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 7.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Patientinnen mit Sterilität und Endometriomen sollte die Therapiefestlegung interdisziplinär in Zusammenarbeit mit einem Zentrum für Reproduktionsmedizin erfolgen.

## 7.3 Endometriose: Schwangerschaft und Geburt

*P. Oppelt, R. Chvatal, T. Fehm*

Die Thematik Endometriose im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt wird erst in der letzten Zeit wissenschaftlich aufgearbeitet.

### Schwangerschaft

Bzgl. der **Schwangerschaft** existiert inzwischen eine größere Anzahl an Studien, die eine Risikokonstellation wie folgt darstellt:

- ➔ Erhöhte Abortrate [283]
- ➔ Frühgeburtlichkeit [284]
- ➔ Vorzeitiger Blasensprung [285]
- ➔ Vorzeitige Plazentalösung [286]
- ➔ Placenta praevia [286]
- ➔ Präeklamsierisiko – unterschiedlich betrachtet [287]
- ➔ SHIP – sudden hemoperitoneum in pregnancy (sehr selten) [288]
- ➔ Gestationsdiabetes [289].

### Geburt

Das Thema Endometriose und Geburt wird derzeit kontrovers diskutiert. In der Literatur existieren einzelne Fallberichte über Komplikationen im Zusammenhang mit der Geburt, erlauben jedoch noch nicht die Wiedergabe eines eindeutigen Bildes [213,290]. Einzelne Statements zur Thematik Entbindung/ Geburt sind deshalb stichwortartig aufgeführt:

- ➔ Rektumperforation im Rahmen der Geburt bei tief infiltrierender Endometriose des Septum rectovaginale [290]
- ➔ Graviditäten mit Hilfe der Reproduktionsmedizin aufgrund von Endometriose weisen eine höhere Rate an Placenta praevia und eine erhöhte Rate an vorzeitiger Plazentalösung auf [291]
- ➔ Erhöhte Frühgeburtlichkeit [292]

- ➔ Beim gleichzeitigen Vorliegen von Endometriose und Adenomyosis uteri kommt zum Risiko der Frühgeburtlichkeit noch jenes einer intrauterinen Mangelentwicklung („small for gestational age“, SGA) hinzu [292]
- ➔ Nach Sanierung der Kompartimente ENZIAN A/ B/ C kam es bei Spontanpartus nicht zum häufigeren Auftreten von Geburtsverletzungen [293]
- ➔ Erhöhte Rate an intrauterinem Fruchttod (IUFT) [289].

Bei Frauen mit bekannter Endometriose können sich Fragen bzgl. der optimalen Vorgehensweise bei bestehendem Kinderwunsch ergeben. Die folgenden drei Fragen werden in diesem Zusammenhang häufig gestellt und sind als Entscheidungshilfe gedacht:

1. *Soll eine tief infiltrierende Darmendometriose vor eine Schwangerschaft saniert werden?*

- ➔ Bei Patientinnen mit nicht operativ entfernter tief infiltrierender Darmendometriose ist die Spontanpartusrate höher [294].
- ➔ Bei Patientinnen mit nicht operativ entfernter tief infiltrierender Darmendometriose traten bei einer Sektio intra- und postoperativ häufiger Komplikationen auf [294].

2. *Existiert für eine teilweise operativ entfernte tief infiltrierende Endometriose ein höheres Risiko hinsichtlich der Schwangerschaft und Geburt?*

Ja, folgende Risiken werden beschrieben

- ➔ Frühgeburtlichkeit [213]
- ➔ Placenta praevia [213]
- ➔ Vorzeitige Plazentalösung [213]
- ➔ Gestationshypertonie [213]
- ➔ Peripartal Hysterektomie [213]

3. *Wie sollen Patientinnen mit oder ohne operativ entfernter Endometriose bzgl. der Geburt beraten werden?*

- ➔ Patientinnen nach Ovarial- und Peritonealendometriosen können einen Spontanpartus anstreben.

- ➔ Bei Patientinnen mit operativ entfernter oder vorhandener tief infiltrierender Endometriose liegen derzeit keine Kontraindikationen für einen Spontanpartus vor [293]; es existieren lediglich Fallberichte zu Komplikationen, die derzeit keine klare Empfehlung erlauben [290].
- ➔ Sollte eine sanierte oder vorhandene Rektumendometriose vorliegen, kann derzeit keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden. Aufgrund der einzelnen Fallberichte ist die Patientin über Risiken (u.a. Rektumverletzung) im Rahmen einer Spontangeburt zu informieren. In Expertenrunden wird eine primäre Sectio nach Eröffnung des hinteren Fornix im Rahmen der Rektumresektion kontrovers diskutiert; auch hier erlaubt die Datenlage derzeit keine eindeutige Empfehlung.
- ➔ Operationen im Bereich des Sigmas (keine tiefe Resektion), Appendix/ Coecum, Dünndarmbereich oder des restlichen Dickdarms stellen keine Indikation für eine primäre Sectio dar.

### Konsensbasiertes Statement 7.S19

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die sanierte bzw. vorhandene tief infiltrierende Endometriose ist keine Kontraindikation für einen Spontanpartus.

### Konsensbasierte Empfehlung 7.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer vorhandenen bzw. resezierten Rektumendometriose kann keine Empfehlung für einen bestimmten Geburtsmodus (d. h. Spontangeburt versus Sektio) ausgesprochen werden.

### Konsensbasiertes Statement 7.S20

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die operative Therapie einer tief infiltrierenden Endometriose im Bereich des Sigmas, Appendix/ Zökum, Ileum oder Kolon stellt keine Indikation für eine primäre Sektio dar.

## 7.4 Endometriose und Schmerz

*F. Siedentopf, I. Brandes, Ch. Brünahl, R. Chvatal, J. Drahoňovský, T. Fehm, W. Häuser, S. Mechsner, M. Mueller, S. Schäfer, K. Weidner*

Eine differenzierte Schmerzanamnese ist Voraussetzung für eine sinnvolle und differenzierte Planung der Diagnostik- und Therapieschritte mit Vermeidung unnötiger, auch iatrogenisierender invasiver Eingriffe einerseits und Vermeidung von Psychologisierung oder Stigmatisierung andererseits. Dies fordert den Arzt hinsichtlich seiner fachlichen, kommunikativen und sozialen Kompetenz. Die Schmerzanamnese ist ein wesentliches diagnostisches und therapeutisches Element bei allen Patientinnen mit Endometriose und chronischen Schmerzen. Sie beinhaltet folgende Aspekte:

- ➔ Erfassung der Schmerzintensität auf einer numerischen oder visuellen Analogskala mit Angaben zu „momentaner Schmerz“, „geringster sowie stärkster Schmerz während der letzten Woche“ und „durchschnittlicher Schmerz während der letzten Woche(n)“.
- ➔ Mögliche Grunderkrankungen
- ➔ Schmerzort, -dauer, -variabilität und -charakter.
- ➔ Subjektive Ursachenzuschreibung der Patientin.
- ➔ Manifestationen des Schmerzes im Verhalten und Ausdruck der Patientin z.B. Vermeidungsverhalten.
- ➔ Erfassung weiterer Schmerzlokalisationen.
- ➔ Aktuelle und bisherige Schmerzmedikation (Wirksamkeit, Dauer der Schmerzlinderung, Nebenwirkungen)
- ➔ Aktuelle und frühere nichtmedikamentöse Schmerztherapien
- ➔ Beurteilung des sozialen Umfelds, Familie, soz. Verstärker, Arbeitssituation
- ➔ Aktuelle berufliche Tätigkeiten und Gefährdungen am Arbeitsplatz
- ➔ Sozialmedizinische Konsequenzen wie wiederholte Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit, Rentenverfahren
- ➔ Beurteilung der biografischen Entwicklung mit früheren Schmerzerfahrungen, Beanspruchung/Belastung durch den Schmerz.
- ➔ Beurteilung schmerzbedingter Funktionseinschränkungen.
- ➔ Erwartungen an die weitere Schmerztherapie.



Beurteilung von ergänzenden psychosozialen Faktoren (Belastungen vs. Ressourcen):

- ➔ Kognitive Faktoren (Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis).
- ➔ Berufstätigkeit bzw. Arbeitsfähigkeit.
- ➔ Lebensfreude, soziale Kontaktpflege.
- ➔ Depressive und ängstliche Symptomatik.
- ➔ Schlaf.
- ➔ Mobilität.
- ➔ Sexualität.
- ➔ Selbstchtsames bzw. -versorgendes Verhalten.
- ➔ Hausarbeit, Hobbies, Aktivitäten.
- ➔ Ggf. Funktionalität des Schmerzes erfassen.

Als Praxiswerkzeug wird die *deutsche Version des Kurzschmerzfragebogens "Brief Pain Inventory (BPI)"* empfohlen.

Darüber hinaus kann die Endometriose mit anderen chronischen Schmerzsyndromen (z. B. Reizdarmsyndrom, Harnblasenschmerzsyndrom, Fibromyalgiesyndrom) assoziiert sein [295-297]. In den USA wird derzeit ein Forschungsschwerpunkt zu „chronic overlapping pain conditions“ vom National Institute of Health gefördert. Somit ist die Untersuchung auf andere chronische Schmerzsyndrome sinnvoll und kann auf verschiedenen Wegen erfolgen:

- ➔ Besprechen einer von der Patientin in einem Schmerzfragebogen ausgefüllten Schmerzskizze.
- ➔ Durch Fragen: Haben Sie häufig Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen?
- ➔ Ausfüllen eines Fragebogens durch die Patientin zu gastrointestinalen und urologischen Beschwerden (Praxiswerkzeug: Modul viszerale und urogenitale Schmerzen der Deutschen Schmerzgesellschaft)

Weiterhin ist es sinnvoll, bei der gynäkologischen Untersuchung auf lokale (myofasziale Triggerpunkte) und generalisierte Hyperalgesie und Allodynie als Hinweis für eine zentrale Sensitivierung zu achten [298].

**Konsensbasierte Empfehlung 7.E39**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patientinnen mit Endometriose und therapierefraktären chronischen Unterbauchschmerzen soll eine strukturierte Schmerzanamnese durchgeführt werden.

Literatur: [299,300]

**Konsensbasierte Empfehlung 7.E40**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen kann eine symptomorientierte Schmerztherapie bei den folgenden Konstellationen erwogen werden:

- Unzureichende Schmerzreduktion und/ oder
- Unverträglichkeit und/oder
- Kontraindikationen für eine operative oder hormonelle Therapie.

Es liegen keine kontrollierten Studien oder Fallserien zu den in *Tabelle 16 Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen* aufgeführten Maßnahmen vor. Indirekte Evidenz für einige medikamentöse Therapieansätze kommen aus Studien zum chronischen Unterbauchschmerz bei Frauen. Auf Grund der klinischen Erfahrung können die in *Tabelle 16 Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen* genannten Therapieoptionen erwogen werden.

Tabelle 16: Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen

Symptom	Maßnahme
<b>Hinweise für maladaptive Schmerzbewältigung</b>	Psychotherapeutische Verfahren: Kognitive schmerzbezogene Verhaltenstherapie inkl. akzeptanzbasierter Verfahren
<b>Beckenbodendysbalance bzw. – triggerpunkte</b>	Physiotherapie/ manuelle Therapie/ TENS
<b>Neuropathische Schmerzkomponente</b>	Medikamente: Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), SNRI (Duloxetin), Antikonvulsiva (Pregabalin, Gabapentin) und Cannabinoide (THC, CBD und Kombination)
<b>Chronic overlapping pain conditions</b>	Medikamente: Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) und SNRI (Duloxetin)
<b>Ausgeprägte nozizeptive Schmerzkomponente, z. B. tief infiltrierende Endometriose</b>	Medikamente: Opioide
<b>Bei Versagen / Unverträglichkeit der oben genannten Medikamente und von nichtmedikamentösen Verfahren</b>	Invasive Verfahren: Sakrale und pudendale Neurostimulation

Analog zur S2k-Leitlinie Chronischer Unterbauchschmerz der Frau (AWMF-Registernummer 016/001, Stand November 2015) handelt es sich bei den meisten Veröffentlichungen zur Anwendung und Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie um empirische Daten oder Kasuistiken. Bisher existieren nur zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Anwendung von Antidepressiva. Zum einen wurde Sertralin (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in einer doppelblind-placebokontrollierten Studie bei 23 Frauen mit chronischem Unterbauchschmerz getestet [301]. Verglichen mit Placebo konnte keine Besserung mit der antidepressiven Medikation erreicht werden. Zum anderen zeigte eine Studie aus Österreich eine signifikante Schmerzreduktion unter Amitriptylin [302]. Dabei zeigte dieses Antidepressivum aber eine schlechtere Wirkung als in den beiden Kontrollgruppen, die Amitriptylin in Kombination mit dem Antiepileptikum Gabapentin oder Gabapentin als Monotherapie erhielten. Eine Placebo-Kontrollgruppe wurde nicht

untersucht. Citalopram ist effektiv in der Reduktion von depressiven Symptomen, zeigt einen Trend zur Schmerzminderung und ist gut verträglich [303]. In einem älteren Review postulierten die Autoren, dass, auch wenn es keine formale Evidenz für die Wirksamkeit von Antidepressiva bei Patientinnen mit chronischem Unterbauchschmerz gibt, eine empirische Therapie gerechtfertigt sei [304]. Diese Ansicht wird auch in anderen Publikationen vertreten, weil die antidepressive Medikation die Lebensqualität der Patientinnen verbessert [305]. Solche Empfehlungen beinhalten aber immer auch die Forderung nach einer tragfähigen Arzt-Patientin-Beziehung und/oder einem multimodalen Konzept unter Einbeziehung einer Psychotherapie [304,305].

Bei den Veröffentlichungen zur Anwendung und Wirksamkeit einer antikonvulsiven Therapie handelt es sich um zwei randomisiert kontrollierte Studien und eine Fallserie [306-308].

In einer randomisierten Studie führten sowohl die transkutane elektrische Nerven-Stimulation (TENS) in Eigenbehandlung als auch akupunkturähnliche TENS bei Frauen mit tiefer infiltrierender Endometriose im prä-post Vergleich zu einer signifikanten Schmerzreduktion und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [309].

## 7.5 Endometriose und Karzinom

*T. Fehm, S. Burghaus, R. Chvatal, L.-Ch. Horn, H. Krentel, M. Mueller, P. Oppelt, S. Schäfer, D. Schmidt, K.-W. Schweppe, U. A. Ulrich*

### Endometriose und Malignomrisiko

Patientinnen mit Endometriose weisen im Allgemeinen kein erhöhtes Risiko auf, an Krebs zu erkranken [310]. Jedoch zeigen epidemiologischen Studien ein 1,3 bis 1,9 fach höheres Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom [310] (siehe Abschnitt Endometriose und Ovarialkarzinom). Weiterhin konnte in Kohorten- und Fallstudien ein moderater epidemiologischer Zusammenhang zwischen Endometriose und Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, kolorektalem Karzinom, non-Hodgkin Lymphom sowie Melanom gezeigt werden [311,312]. Die klinische Bedeutung der Assoziation zwischen Endometriose mit den genannten Malignomen – mit Ausnahme des Ovarialkarzinoms – ist weitestgehend unklar. Somit sollte zwischen dem Auftreten von nicht-genitalen Malignomen bei Frauen mit Endometriose, wofür am ehesten ein epidemiologischer Zusammenhang anzunehmen ist, und Malignomen auf dem Boden einer Endometriose unterschieden werden.

Eine Patientin mit Endometriose hat generell auf Grund des nur geringfügig erhöhten Ovarialkarzinomrisikos bei ohnehin niedrigem Lebenszeitrisiko von 1,3% ein sehr geringes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (siehe Abschnitt Endometriose und Ovarialkarzinom).

### Endometriose und Ovarialkarzinom

Auf dem Boden einer Endometriose können maligne Tumoren entstehen. Dies sind vor allem Ovarialkarzinome, nicht-gonadale Endometriose-assoziierte Malignome kommen viel seltener vor. In den meisten publizierten Studien zum Endometriose-assoziierten Ovarialkarzinom (EAOC) wird das Erkrankungsrisiko bei Endometriosepatientinnen als moderat erhöht eingestuft (RR, SIR oder OR: 1.3-1.9.) [310,313,314]. Ein stärkerer epidemiologischer Zusammenhang zwischen den beiden Entitäten wurde in den Untersuchungen von Brinton et al. (SIR = 2.48) [315], Stewart et al. [316] (HR = 2.33) und Buis et al. [317] (HR = 12.4) berichtet. Allerdings haben alle drei Studien nur subfertile Frauen, die per se ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen, untersucht, sodass von einer statistischen Voreingenommenheit ausgegangen werden muss. Eine beträchtliche Risikoerhöhung an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (SIR = 8.95) wurde in der Studie von Kobayashi et al. gezeigt [318]. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden 6398 Frauen mit sonographisch diagnostizierten Endometriomen über ein Follow-up von 17 Jahren beobachtet. Da nur in einem Drittel der Fälle eine histologische Sicherung des Endometrioms erfolgte, ist die berichtete fast neunfach erhöhte Ovarialkarzinominzidenz möglicherweise überschätzt worden. Als weitere Risikofaktoren für ein EAOC

wurden im systemischen Review von Thomsen H et al. Nulliparität, Hyperöstrogenismus, höheres Lebensalter (> 45 Jahre) bei Diagnosestellung sowie Vorhandensein von Endometriomen > 9 cm oder mit soliden Anteilen identifiziert [319]. Protektiv hingegen wirken Kontrazeptiva [319].

Welche Rolle die operative Sanierung der Endometriose zur Risikoreduktion bzgl. der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms spielt, ist noch nicht ausreichend untersucht. Melin et al. konnten zeigen, dass die Ovarektomie inklusive Entfernung aller Endometrioseherde die Wahrscheinlichkeit, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, signifikant senkte [320]. Andere Studien konnten hingegen diesen Effekt nicht bestätigen [319,321]. Ebenso haben die Hysterektomie sowie die Sterilisation/ Tubenligatur bei bestehender Endometriose keinen Einfluss auf das Ovarialkarzinomrisiko [319]. Die derzeitige heterogene Datenlage lässt daher noch keine valide Empfehlung zum Stellenwert der operativen Therapie zur Prävention des Ovarialkarzinoms unter Berücksichtigung der möglichen operativen Komplikationen und Langzeitfolgen (z.B. durch eine beidseitige Salpingo-Oophorektomie) zu [314,319]. Der Stellenwert einer prophylaktischen Salpingektomie wurde bei Patientinnen mit Endometriose ohne sonstigen nachgewiesenen Risikofaktor bislang nicht untersucht.

Das erhöhte Erkrankungsrisiko zeigte sich in den bisherigen Studien nur für endometriode (RR 2,04; 95%-KI:1,67-2,48,  $p < 0,0001$ ), klarzellige (RR 3,05, 95%-KI 2,43-3,84;  $p < 0,0001$ ) oder low-grade seröse Ovarialkarzinome (RR 2.11; 95%-KI 1.39-3.2;  $p < 0,0001$ ) [313]. Ein Zusammenhang zwischen Endometriose und high-grade serösem oder muzinösem Ovarialkarzinom hingegen wurde nicht beobachtet [313,322].

Das endometriose-assoziierte Ovarialkarzinom weist neben der Assoziation mit dem histologischen Subtyp weitere Charakteristika auf. Die betroffenen Patientinnen sind im Durchschnitt etwa 10 Jahre jünger als die typische Patientin mit high-grade serösem Ovarialkarzinom und wird meist in den früheren Tumorstadium (FIGO I, II) mit niedrigerem Grading (G1) diagnostiziert. Die Metaanalyse von Kim et al. konnte zeigen, dass das EAOC im Vergleich zu nicht-EAOC in Bezug auf das Gesamtüberleben eine bessere Prognose aufweist (HR 0,778; 95%-KI: 0.655-0.925) [313]. Im Rahmen einer multivariaten Analyse zeigte sich dieser Effekt nicht mehr. Die besseren Überlebensraten werden am ehesten durch das jüngere Alter und die früheren Erkrankungsstadien bedingt. Daher sollte die Endometriose nicht als günstiger Prognosefaktor gewertet werden [323]. Aufgrund der fehlenden Studienlage entspricht die derzeitige Therapie bei EAOC dem Leitlinienstandard für Ovarialkarzinome (siehe S3-LL AWMF-Nr...) [195].

## Pathologie der Endometriose-assoziierten Karzinome

Im Ovar können endometrioiden und klarzellige Karzinome in Assoziation mit einer Endometriose auftreten. Bei diesen Ovarialkarzinomen ist im histopathologischen Befundbericht eine Angabe darüber zu machen, ob eine assoziierte Endometriose vorliegt oder nicht. Zudem erfolgt in Analogie zum Endometriumkarzinom [71] eine immunhistochemische Hormonrezeptorbestimmung. Klarzellige Karzinome sind i.d.R. Hormonrezeptornegativ.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E41	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik eines endometrioseassoziierten Karzinoms soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.	

Die molekularen Veränderungen der malignen Transformation einer ovariellen Endometriose sind vielfältig [61,324]. Ein Teil der Patientinnen, insbesondere solche unter 55 Jahren, zeigen eine Assoziation zum Lynch-Syndrom [325-327]. Bei Patientinnen mit einem endometrioiden bzw. klarzelligem Ovarialkarzinom (mit und ohne assoziierte Endometriose) ist somit eine immunhistochemische Untersuchung der Mismatch-repair-Proteine [328] in Analogie zum Vorgehen beim Endometriumkarzinom [71] durchzuführen.

## Konsequenzen für Beratung und Therapie

Basierend auf epidemiologischen Daten ist das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit Endometriose erhöht. Da jedoch das Erkrankungsrisiko insgesamt sehr niedrig ist, kann die Endometriose nicht als prämaligene Läsion bezeichnet werden. Aus diesem Grund sollte derzeit kein routinemäßiges Ovarialkarzinomscreening – auch auf Grund der fehlenden Effektivität - mit z. B. vaginalem Ultraschall oder regelmäßigen Messungen von CA125 empfohlen werden. Über den protektiven Effekt oraler Kontrazeptiva hinsichtlich einer signifikanten Reduktion des Risikos für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms kann die Patientin informiert werden. Das therapeutische Management bei Endometriose sollte nicht generell durch das erhöhte Karzinomrisiko modifiziert werden, z. B. bezüglich einer prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie. Allerdings kann z.B. bei perimenopausalen Frauen mit Endometriomen > 6-9 cm die einseitige Salpingo-Oophorektomie diskutiert werden, da das Risiko für ein Ovarialkarzinom in diesem Patientinnenkollektiv bis auf das 13,2 erhöht ist. Eine alleinige Entfernung des Endometrioms senkt das Risiko in diesem Kollektiv nicht [319].

Daher kann es sinnvoll sein in einzelnen Fällen unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (z.B. Alter, Größe der Endometriome) das erhöhte Ovarialkarzinomrisiko in die therapeutische Entscheidungsfindung miteinzubeziehen

### Konsensbasierte Empfehlung 7.E42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das operative Therapiekonzept bei Patientinnen mit Endometriose in der Prämenopause sollte nicht durch das geringfügig erhöhte Ovarialkarzinomrisiko beeinflusst werden.



## 7.6 Endometriose und psychosomatische Aspekte

*F. Siedentopf, I. Brandes, Ch. Brünahl, R. Chvatal, T. Fehm, W. Häuser, Ch. Klapp, H. Kramer, K. Weidner*

Die Endometriose kann mit psychischen Störungen, vermehrter Angst und /oder Depression assoziiert sein [329,330]. Im Rahmen der gynäkologischen Primärversorgung unter Anwendung der psychosomatischen Grundversorgung wird deshalb ein Screening auf vermehrte Angst und Depression empfohlen. Mögliche Praxiswerkzeuge, die ohne Lizenzgebühren verfügbar sind, sind der Gesundheitsfragebogen für Patienten PHQ 4 oder in etwas erweiterter Form der Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ9 und GAD7). Vor allem bei Endometriosepatientinnen mit assoziierten Schmerzsyndromen ist es sinnvoll Therapieoptionen mit Schmerztherapeuten und Fachärzten für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder Psychologen mit Schwerpunkt Psychotherapie abzusprechen. Zurückhaltung ist bei wiederholten operativen Eingriffen zur Schmerzreduktion geboten, da vorbestehende chronische Schmerzsyndrome ein negativer prognostischer Prädiktor für den Erfolg einer Endometrioseoperation sind [331].

Insgesamt gibt es wenige Daten zu spezifischen psychotherapeutischen Interventionen bei Patientinnen mit Endometriose. In einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 67 Teilnehmerinnen und einem Follow-up mit stabilen Ergebnissen über 2 Jahre profitieren die Patientinnen von Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation. Dabei verbesserten sich Schmerz und Lebensqualität [332].

In einem aktuellen Review werden 9 Studien zusammengefasst, bei denen körperbezogene Verfahren zur Anwendung kamen, die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese therapeutischen Ansätze erfolgversprechend sind im Hinblick auf die Reduktion von Schmerz, Angst, Depression, Stress und Fatiguesymptomatik, fordern aber gleichfalls weitere randomisiert-kontrollierte Studien zum Thema [333]. Somit ist beim heutigen Stand der Datenlage davon auszugehen, dass körperbezogene Psychotherapieverfahren zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzreduktion bei Endometriosepatientinnen beitragen.

Betrachtet man das Outcome nach der Operation einer tief infiltrierenden Endometriose, verbessern sich Dyspareunie und sexuelle Lebensqualität [334,335]. Allerdings fehlen auch zu dieser Thematik randomisiert-kontrollierte Studien, bei den zitierten Studien handelt es sich um Reviews.

In Anlehnung an die Leitlinie zum chronischen Unterbauchschmerz der Frau erfolgt die Therapie des chronischen Schmerzes analog zu anderen chronischen Schmerzsyndromen möglichst im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts [336].

**Konsensbasierte Empfehlung 7.E43**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das primäre psychologische Screening auf Angst und Depression sollte bei Patientinnen mit Endometriose im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung durchgeführt werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 7.E44**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Patientinnen mit Endometriose und hoher psychischer Symptombelastung sollen psychotherapeutische Verfahren – wenn möglich innerhalb eines multimodalen Therapiekonzeptes – angeboten werden.

**Konsensbasiertes Statement 7.S21**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Endometriose kann mit psychischen Störungen wie z.B. vermehrter Angst und /oder Depression assoziiert sein.

Literatur: [329,330,333]

## 7.7 Endometriose und Assoziation mit anderen Erkrankungen

W. Häuser, R. Chvatal, W. Dudek, T. Fehm, H. Sirbu

Konsensbasiertes Statement 7.S22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Endometriose kann mit anderen chronischen Schmerzsyndromen (z. B. Reizdarmsyndrom, Harnblasenschmerzsyndrom, Fibromyalgiesyndrom) assoziiert sein.	
Literatur: [295-297]	

Konsensbasierte Empfehlung 7.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit Endometriose und chronischen Unterbauchschmerzen sollen auf das Vorliegen anderer chronischer Schmerzsyndrome untersucht werden.	

Kommentar: Eine Untersuchung auf andere chronische Schmerzsyndrome kann auf verschiedenen Wegen erfolgen:

- ➔ Besprechen einer von der Patientin in einem Schmerzfragebogen ausgefüllten Schmerzskeizze (siehe Kapitel 7.4 Endometriose und Schmerz)
- ➔ Durch Fragen: Haben Sie häufig Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen?
- ➔ Ausfüllen eines Fragebogens zu gastrointestinalen und urologischen Beschwerden durch die Patientin (Praxiswerkzeug: *Modul viszerale und urogenitale Schmerzen der Deutschen Schmerzgesellschaft*)

**Konsensbasierte Empfehlung 7.E46**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei der gynäkologischen Untersuchung soll auf eine lokale (myofasziale Triggerpunkte) und eine generalisierte Hyperalgesie und eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit (Allodynie) als Hinweis für eine zentrale Sensitivierung geachtet werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 7.E47**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patientinnen mit Endometriose und assoziierten Schmerzsyndromen sollen Therapieoptionen mit Schmerztherapeuten und Fachärzten für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie oder psychologischen Psychotherapeuten abgesprochen werden.

Kommentar:

Zurückhaltung mit wiederholten operativen Eingriffen zur Schmerzreduktion, da vorbestehende chronische Schmerzsyndrome ein negativer prognostischer Faktor für den Erfolg einer Endometriose-OP sind [331].

Multimodale Therapie (Schmerzpsychotherapie, ggf. zentralwirksame Schmerzmodulatoren) sinnvoll.

Mögliche Praxiswerkzeuge:

- ➔ Gesundheitsfragebogen für Patienten: Modul körperliche Beschwerden PHQ 15
- ➔ Gesundheitsfragebogen für Patienten: Modul Screening auf Angst und Depression PHQ 4

Oder die etwas erweiterte Form:

- ➔ Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ9 (Modul Depressivität) und GAD7)

## 8 Rehabilitation, Nachsorge und Selbsthilfe

*I. Brandes, W. Häuser, V. Heinecke, Ch. Klapp, H. Matuschewski, D. Söffge, I. Mayer, Armelle Müller*

### Rehabilitation, Anschlussheilbehandlung

Im Rahmen der in Deutschland angebotenen stationären medizinischen Rehabilitation kann dem Bedarf der Frauen mit Endometriose nach Information und Schulung, psychischer und sozialmedizinischer Unterstützung, Physio-, Balneo- und sonstiger Therapien etc. durch ein multidisziplinäres und multiprofessionelles Team entsprochen werden. Ein entsprechendes Angebot existiert in Österreich und in der Schweiz nicht.

Die Rehabilitation sollte in zertifizierten Rehabilitationskliniken erfolgen, die spezifische Therapiekonzepte für die Rehabilitation / Anschlussheilbehandlung entwickelt haben und in denen der für die Frauen mit Endometriose wichtige Austausch mit anderen Betroffenen möglich ist [337]. Die Angebote in Rehabilitationskliniken mit psychosomatischer und/ oder gynäkologisch onkologischer Ausrichtung werden den spezifischen Bedürfnissen der Frauen mit Endometriose häufig nicht im gewünschten Maß gerecht.

#### Konsensbasierte Empfehlung 8.E48

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Rehabilitation/ Anschlussheilbehandlung für Frauen mit Endometriose sollte in einer für diese Erkrankung zertifizierten Rehabilitationsklinik erfolgen.

Literatur: [338]

Bedarf für Anschlussheilbehandlungen besteht nach ausgedehnten operativen Eingriffen, wiederholten Operationen wegen Endometriose oder bei komplizierten Verläufen. Dies gilt in besonderem Maße für die tief infiltrierende Endometriose. Der Anspruch auf medizinische Heilverfahren kann abgeleitet werden aus vitaler Erschöpfung oder Fatigue infolge eingreifender Therapien und chronischer Schmerzen, aus häufigen oder langen Arbeitsunfähigkeitszeiten sowie drohender Erwerbsminderung [339].

### Nachsorge

Nachsorge zielt auf die Sicherung der Erfolge in der akut- und/oder rehabilitativen medizinischen Versorgung durch Stabilisierung und Fortentwicklung von Kompensationsstrategien und Krankheitsbewältigungskompetenzen im Alltag. Es handelt sich um

(überwiegend ambulante und indikationsübergreifende) wohnortnahe Angebote verschiedener Einrichtungen. Entsprechende Informationen können über die jeweiligen Sozialversicherungsträger, Rehabilitationskliniken, Endometriosezentren, Selbsthilfegruppen etc. eingeholt werden. Das Ziel ist die Förderung von Kompetenzen im Bereich der Krankheitsbewältigung und des Selbstmanagements, die Unterstützung bei Verhaltens- und Lebensstiländerungen sowie der Erhalt der Erwerbsfähigkeit.

<b>Konsensbasiertes Statement 8.S23</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit Endometriose sollen auf Angebote der Rentenversicherungsträger zur Reha-Nachsorge hingewiesen werden.	
Literatur: [340]	

### Selbsthilfe

<b>Konsensbasierte Empfehlung 8.E49</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zur Bewältigung der körperlichen und seelischen Probleme, die auf Frauen mit Endometriose zukommen können, sollen Patientinnen über die Angebote der Selbsthilfe informiert werden.	
Literatur: [341,342]	

<b>Konsensbasierte Empfehlung 8.E50</b>	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Teilnahme von Frauen mit Endometriose an strukturierten Schulungen oder Informationsveranstaltungen sollte angeregt und unterstützt werden.	
Literatur:[341,342]	

Der Austausch mit anderen chronisch erkrankten Personen kann die psychischen Belastungen mindern und die Selbstmanagementfähigkeit stärken.

## 9 Integrative Therapie bei Patientinnen mit Endometriose

*Andreas Müller, C. C. Hack, W. Häuser*

Es existieren einige kleinere, prospektive, randomisierte Studien, die verschiedene integrative Therapiemethoden hinsichtlich der Effektivität der Schmerzreduktion bei primärer Dysmenorrhoe untersuchten, wobei in diesen Untersuchungen sehr selten der Nachweis einer bestehenden Endometriose erbracht werden musste. Die Schmerzreduktion lag meist im Bereich der Placebo-, Vergleichs- oder Kontrollgruppe, selten war die Verumgruppe überlegen. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen/Teilnehmerinnen war in der Regel eher niedrig. Der Studienzeitraum bzw. die Nachbeobachtungszeit lag bei maximal 6 bis 12 Monaten. Hinsichtlich der Fertilität ist die Datenlage unzureichend.

Kommentar:

Verschiedene chinesische Phytotherapeutika, Kalzium, Lichttherapie, Akupunktur, Elektroakupunktur, Moxibustion, Injektion von Lokalanästhetika in Schmerztriggerpunkte, Manualtherapie und Physical Exercise können zur primären Behandlung der primären Dysmenorrhoe angewandt werden.

Phytotherapie:

Verschiedene Phytotherapeutika (siehe *Tabelle 17 Phytotherapeutika, die bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe zur Schmerzlinderung führen*) zeigten bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe im Vergleich zu NSAR, Placebo oder KOK eine äquivalente Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung der Dysmenorrhoe [343-351].

Tabelle 17 Phytotherapeutika, die bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe zur Schmerzlinderung führen können

Phytotherapeutika versus NSAR, Placebo oder KOK	Literatur
Uzara ( <i>Xysmalobium undulatum</i> ) versus Ibuprofen	Abd-El-Maeboud et al., 2014 [343]
Decoct (180mL Herbal decoction bestehend aus <i>Cassia fistula</i> Lpod'spericarp (21g), bisbasah ( <i>Myristicafragrans</i> Houttarils) (3g) und qandsiyah (jaggery) (30g)) versus Mefenaminsäure	Anjum et al., 2018 [344]
<i>Thymus vulgaris</i> (Thymol und carvacrol) versus Ibuprofen	Salmalian et al., 2014 [345]
Honig versus Mefenaminsäure	[346]
Rhubarb ( <i>Rheum emodi</i> ) versus Mefenaminsäure	Rehman et al., 2015 [347]
Weizenkeim Extrakt versus Placebo	Atallahi et al., 2014 [350]
Mönchspfeffer versus Ethinylestradiol 0.03 mg/ Drospirenon	Aksoy et al., 2014 [348]
Rosenblüten Extrakt versus Mefenaminsäure	Bani et al., 2014 [349]
Tao Hong Si Wu Wan (Black Pearl; <i>Persica</i> , <i>Carthamus</i> & <i>Dang-gui</i> combination; made in China on the behalf of Sun Herbal Pty Ltd, Australia; Australian TGA number AUST L 120744)  <i>Rehmannia glutinosa</i> root, 103.5 mg, <i>Angelica polymorpha</i> root, 52.1 mg, <i>Paeonia lactiflora</i> root, 51.8 mg, <i>Paeonia veitchii</i> root, 51.8 mg, <i>Igusticum wallichii</i> rhiz, 38.6 mg, <i>Prunus persica</i> seed, 38.6 mg, <i>Cathamus tinctorius</i> flower, 38.6 mg.	Miao et al., 2014 [351]



Kalzium:

Kalzium 1000mg/die vom 15 Zyklustag bis zum Beginn der Menstruation führte zu einer signifikanten Schmerzreduktion verglichen mit Placebo bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe [352]

Lichttherapie:

Lichttherapie führte zu einer Verbesserung der Schmerzen bei Frauen mit primärer Dysmenorrhoe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [353].

Akupunktur und Moxibustion:

Manuelle Akupunktur, Moxibustion und auch Elektroakupunktur führten zu einer Verbesserung von Gesamtschmerz-Index, Pelvic Pain – Index, Dyschezie, Dysmenorrhoe, Kopfschmerzen bei Endometriosepatientinnen [332,351,354-357], verglichen mit der Einnahme von KOK zeigte sich aber eine Unterlegenheit [358].

Lokalanästhetika:

Die lokale Injektion von Lokalanästhetika in Schmerztriggerpunkte führte im Vergleich zur ischämischen Kompression zu einer deutlichen Schmerzabnahme bei Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen [359].

Körperliche Aktivität und Manualtherapie:

Physische Aktivität verbessert die Schwere der Dysmenorrhoe und den Schmerzindex verglichen mit einer Kontrollgruppe [360]. Manualtherapie verbesserte ebenfalls pelvine Schmerzempfindungen bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe verglichen mit einer Placebo-Behandlung [361].

Additive Therapie/ Kombinationstherapie:

In einer kleinen Studie konnte durch die zusätzliche Therapie mit einem NF-kB-Inhibitor (Pycnogenol) additiv zu einer KOK-Therapie das Schmerzempfinden bei Dysmenorrhoe verbessert werden [158]. Psychotherapie mit gleichzeitiger Stimulation von Akupunkturpunkten durch Moxibustion verbesserte den Gesamtschmerz-Index, Pelvic pain – Index, Dyschezie und die Lebensqualität bei Endometriosepatientinnen [332].

**Postoperative Therapie:**

Phytotherapie [Chinese medicinal plants (CMP) bestehend aus 30 g Common Lophatherum, 20 g Radix Paeoniae Rubra, 20 g Rhizoma Curcumae und 20 g Radix Bupleuri] war gleich effektiv hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit verglichen mit GnRH-Analoga nach konservativer Chirurgie bei Endometriosepatientinnen im Stadium III und IV über 6 und 12 Monate [362]. Die Behandlung der Nebenwirkungen der GnRH-Analogatherapie nach operativer Therapie von Endometriosezysten konnte durch eine Phytotherapie [oral Kuntai capsules (Guiyang Xintian Pharmaceutical Co. Ltd., State Medical Approval number: Z20000083; 4 capsules tid, po, half an hour after meal for 12 weeks] günstig beeinflusst werden, wenn auch nicht die Wirksamkeit diesbezüglich von Tibolon erreicht werden konnte [363].

In einer anderen Studie konnte kein Vorteil hinsichtlich der Schwangerschaftsrate festgestellt werden, wenn die Patientinnen nach laparoskopischer Therapie bei minimaler oder milder Endometriose postoperativ mit einem KOK, KOK plus Phytotherapie [Dan'e mixture (manufactured by DIHON Medicine, Yunnan Province, China)] oder nicht behandelt und nur nachbeobachtet wurden [364].

Nach operativer Therapie bei Endometriose verbesserte eine postoperative Vitamin D-Therapie nicht die Dysmenorrhoe oder Unterbauchschmerz [365].

**Konsensbasierte Empfehlung 9.E51**

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Endometriosepatientinnen sollten nach der Verwendung von komplementärer Medizin und Alternativverfahren gefragt werden und auf Wunsch beraten werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 9.E52**

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen, die solche Verfahren einsetzen sollen auf mögliche Risiken und ggf. auf Interaktionen mit Standardtherapien hingewiesen

## 10 Forschungsfragen der Endometriose

Im Folgenden werden die wichtigsten klinischen relevanten Forschungsfragen aus Sicht der Leitliniengruppe genannt.

### ***Epidemiologie und Ätiologie***

- ➔ Erhebung verlässlicher Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Frauen mit Endometriose.
- ➔ Gibt es bei Frauen mit Endometriose Prognosefaktoren die eine Rezidiv- und/ oder Krankheitsprogression vorhersagen?

### ***Diagnostik***

- ➔ Welche Kombination von sonographischen Kriterien zum Hinweis einer Adenomyosis uteri führt zur höchsten Sensitivität/ Spezifität, um die Diagnose ausreichend sicher stellen zu können?
- ➔ Welche Kombination von MRT Kriterien zum Hinweis einer Adenomyosis uteri führt zur höchsten Sensitivität/ Spezifität, um die Diagnose ausreichend sicher stellen zu können?
- ➔ Welche Biomarker eignen sich zur Diagnosestellung oder Verlaufsbeurteilung bei Patientinnen mit Endometriose?
- ➔ Ist der Einfluss von Endometriomen auf die Fertilität größenabhängig?
- ➔ Erhöht die ovarielle Suspension zur Vermeidung von Adhäsionen bei Patientinnen mit Endometriose die Spontankonzeptionsrate, und/ oder reduziert jene die Schmerzrezidivrate?
- ➔ Hat die Schnitttrandbeurteilung von Darmteilresektaten einen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit bei tief infiltrierender Endometriose des Darmes?

### ***Therapie***

- ➔ Führt die Anwendung von Dienogest verglichen mit KOK zu einer höheren Schmerzreduktion?
- ➔ Führt die Anwendung von KOK verglichen mit Dienogest prospektiv zu einer höheren Rate an tief infiltrierender Endometriose im Falle einer operativen Therapie?

- ➔ Sind bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri das IUP mit 52 µg Levonorgestrel, andere IUPs, ein selektiver Progesteron-Rezeptormodulator und Visanne äquieffektiv in der Schmerzreduktion?
- ➔ Ist bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri HI-FU/ Sonata wirksamer verglichen mit Visanne hinsichtlich der Schmerzreduktion und Blutungsstörung?
- ➔ Ist bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri die uteruserhaltende Resektion in Bezug auf Schwangerschaftsrate, Geburtenrate, Schmerzreduktion und vaginaler Blutung wirksamer als der Verzicht auf Operation?
- ➔ Führt bei Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose die operative Entfernung zur Erhöhung der spontanen Schwangerschafts- und Geburtenrate?
- ➔ Führt bei Patientinnen mit rektovaginaler Endometriose die operative Entfernung zur Erhöhung der artifiziellen Reproduktion induzierten Schwangerschafts- und Geburtenrate?
- ➔ Können mittels Next Generation Sequencing Risikopatientinnen für ein EAM/EAOC identifiziert werden, die von einer großzügigeren Entscheidung für die Oophorektomie anstelle eines erneuten ovarerhaltenden Vorgehens profitieren?
- ➔ Ist Gestagen wirksamer in der Reduktion von GnRH induzierten Nebenwirkungen, wie Knochendichteverlust und vasomotorischer Symptome im Vergleich zu KOK nach 3/ 6/ 9/ 12 Monaten.?
- ➔ Ist Dienogest wirksamer in der Schmerzreduktion im Vergleich zu KOK nach 3/ 6/ 9/ 12 Monaten.?
- ➔ Ist Dienogest wirksamer in der Schmerzreduktion im Vergleich zu anderen Gestagenen nach 3/ 6/ 9/ 12 Monaten.?
- ➔ Auftreten von Nebenwirkungen und Schmerzreduktion bei Patientinnen mit Endometriose, die Dienogest mindestens 65 Wochen einnehmen.
- ➔ Ist bei Patientinnen mit Endometriose der Einsatz von „Bestandteile der integrativen Medizin“ wirksamer im Vergleich zu Visanne hinsichtlich der Schmerzreduktion und dem Auftreten von Rezidiven?

## V. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission</i> .....	19
<i>Abbildung 2: Durchführung einer systematisierten Literaturrecherche in PubMed und Cochrane am 17.01.2019 mit Suchzeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2018.</i> .....	31
<i>Abbildung 3: rASRM (American Society for Reproductive Medicine) Score (Version 1996) modifiziert nach [50]</i> .....	52
<i>Abbildung 4: Enzian-Klassifikation (Version 2011) modifiziert nach [53]</i> .....	54
<i>Abbildung 5: Endometriose Fertility Index modifiziert nach [54]</i> .....	55
<i>Abbildung 6: Symptomorientierte Diagnostik bei Patientinnen mit (Verdacht auf) Endometriose modifiziert nach [106]</i> .....	67
<i>Abbildung 7: Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe</i> .....	79

## VI. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführender und/ oder koordinierender Leitlinienautor/in:.....</i>	14
<i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet) ...</i>	14
<i>Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe .....</i>	15
<i>Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet):.....</i>	16
<i>Tabelle 5: Weitere nicht beteiligte Fachgesellschaften (alphabetisch geordnet) usw. ....</i>	18
<i>Tabelle 6: Verwendete Abkürzungen .....</i>	24
<i>Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig) .....</i>	32
<i>Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung .....</i>	33
<i>Tabelle 9: Zusammenfassung und Umgang mit Interessenkonflikte .....</i>	38
<i>Tabelle 10: Morphologische Differenzialdiagnose der Endometriose [55,58-60] .....</i>	57
<i>Tabelle 11: Klassifikation nach ICD-10-GM-2019 .....</i>	64
<i>Tabelle 12: Standard zur allgemeinen und symptomorientierten gynäkologischen Anamnese bei (Verdacht auf) Endometriose .....</i>	65
<i>Tabelle 13: Transvaginale Ultraschallzeichen der Adenomyosis uteri .....</i>	82
<i>Tabelle 14: Klinische Untersuchungen zur Abklärung einer tief infiltrierenden Endometriose .....</i>	101
<i>Tabelle 15: Fakultative Untersuchungen zur Abklärung einer tief infiltrierenden Endometriose .....</i>	101
<i>Tabelle 16: Therapieoptionen bei chronischen Schmerzsyndromen .....</i>	123
<i>Tabelle 17 Phytotherapeutika, die bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhoe zur Schmerzlinderung führen können.....</i>	136

## VII. Literaturverzeichnis

1. Abbas S, Ihle P, Koster I, Schubert I. 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. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012; 160: 79-83
2. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG* 2018; 125: 55-62
3. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, Wurm P, Oppelt P. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012; 286: 667-670
4. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2017, Destatis, vom 27.11.2018 (Tabelle).
5. Guo SW, Wang Y. Sources of heterogeneities in estimating the prevalence of endometriosis in infertile and previously fertile women. *Fertility and sterility* 2006; 86: 1584-1595
6. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecologic and obstetric investigation* 2006; 62: 121-130
7. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahnert N, Kamdar N, Morgan DM, As-Sanie S. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics and gynecology* 2016; 127: 1045-1053
8. Zhang YN, Zhang YS, Yu Q, Guo ZZ, Ma JL, Yan L. Higher Prevalence of Endometrial Polyps in Infertile Patients with Endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation* 2018; 83: 558-563
9. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American journal of pathology* 1927; 3: 93-110 143
10. Meyer R. Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol* 1919, DOI: 36:745-750.
11. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Human reproduction update* 1998; 4: 752-762
12. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009; 280: 529-538
13. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertility and sterility* 2017; 108: 872-885 e871
14. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and sterility* 2019; 111: 327-340
15. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2017; 209: 3-7
16. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends in molecular medicine* 2018; 24: 748-762
17. Lao X, Chen Z, Qin A. p53 Arg72Pro polymorphism confers the susceptibility to endometriosis among Asian and Caucasian populations. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 293: 1023-1031
18. Pabalan N, Jarjanazi H, Christofolini DM, Bianco B, Barbosa CP. Association of the protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 polymorphism (PTPN22) with endometriosis: a meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 2017; 15: 105-111
19. Pagliardini L, Gentilini D, Sanchez AM, Candiani M, Vigano P, Di Blasio AM. Replication and meta-analysis of previous genome-wide association studies confirm vezatin as the locus with the strongest evidence for association with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 987-993
20. Xin L, Hou Q, Xiong QI, Ding X. Association between matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports* 2015; 3: 559-565



21. Yang H, Liu J, Fan Y, Guo Q, Ge L, Yu N, Zheng X, Dou Y, Zheng S. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: a meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016; 205: 174-188
22. Yi K, Yang L, Lan Z, Xi M. The association between CYP19 polymorphism and endometriosis risk: a system review and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016; 199: 42-48
23. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2017; 6: 34-41
24. Bungum HF, Vestergaard C, Knudsen UB. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014; 179: 209-215
25. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, Missmer SA, Rahmioglu N, Zondervan KT, Becker CM. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2019; 25: 486-503
26. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Medicine* 2016; 95: e2922
27. Backonja U, Buck Louis GM, Lauver DR. Overall Adiposity, Adipose Tissue Distribution, and Endometriosis: A Systematic Review. *Nursing research* 2016; 65: 151-166
28. Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 46928-46936
29. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Vigano P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2014; 4: e006325
30. Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Vigano P, La Vecchia C. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *European journal of nutrition* 2014; 53: 1573-1579
31. Karacin O, Mutlu I, Kose M, Celik F, Kanat-Pektas M, Yilmazer M. Serum vitamin D concentrations in young Turkish women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled study. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2018; 57: 58-63
32. Bonoche CM, Montenegro ML, Rosa ESJC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2014; 12: 4
33. Burghaus S, Klingsiek P, Fasching PA, Engel A, Haberle L, Strissel PL, Schmidt M, Jonas K, Strehl JD, Hartmann A, Lermann J, Boosz A, Thiel FC, Muller A, Beckmann MW, Renner SP. Risk Factors for Endometriosis in a German Case-Control Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2011; 71: 1073-1079
34. Roy D, Morgan M, Yoo C, Deoraj A, Roy S, Yadav VK, Garoub M, Assaggaf H, Doke M. Integrated Bioinformatics, Environmental Epidemiologic and Genomic Approaches to Identify Environmental and Molecular Links between Endometriosis and Breast Cancer. *International journal of molecular sciences* 2015; 16: 25285-25322
35. Hirsch M, Begum MR, Paniz E, Barker C, Davis CJ, Duffy J. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *Bjog* 2018; 125: 556-564
36. Bourdel N, Chauvet P, Billone V, Douridas G, Fauconnier A, Gerbaud L, Canis M. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PloS one* 2019; 14: e0208464
37. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, Schweppe KW. Interdisciplinary S2k Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Short Version - AWMF Registry No. 015-045, August 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; 73: 890-898
38. Saavalainen L, But A, Tiitinen A, Harkki P, Gissler M, Haukka J, Heikinheimo O. Mortality of midlife women with surgically verified endometriosis-a cohort study including 2.5 million person-years of observation. *Human reproduction (Oxford, England)* 2019; 34: 1576-1586
39. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human reproduction (Oxford, England)* 2016; 31: 712-722
40. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Global



- Study of Women's Health c. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and sterility* 2011; 96: 366-373 e368
41. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A, Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012; 27: 3412-3416
  42. Redwine DB. Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertility and sterility* 2002; 77: 288-296
  43. Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. *Journal of minimally invasive gynecology* 2007; 14: 23-32
  44. Bektas H, Bilsel Y, Sari YS, Ersoz F, Koc O, Deniz M, Boran B, Huq GE. Abdominal wall endometrioma; a 10-year experience and brief review of the literature. *The Journal of surgical research* 2010; 164: e77-81
  45. Francica G. Reliable clinical and sonographic findings in the diagnosis of abdominal wall endometriosis near cesarean section scar. *World journal of radiology* 2012; 4: 135-140
  46. Ozel L, Sagiroglu J, Unal A, Unal E, Gunes P, Baskent E, Aka N, Titiz MI, Tufekci EC. Abdominal wall endometriosis in the cesarean section surgical scar: a potential diagnostic pitfall. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2012; 38: 526-530
  47. Schuster MW, Wheeler TL, 2nd, Richter HE. Endometriosis after laparoscopic supracervical hysterectomy with uterine morcellation: a case control study. *Journal of minimally invasive gynecology* 2012; 19: 183-187
  48. Exacoustos C, Zupi E. A new era in diagnosing adenomyosis is coming. *Fertility and sterility* 2018; 110: 858
  49. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertility and sterility* 1992; 58: 924-928
  50. Renner SP, Oppelt P, Binder H, Beckmann MW. Endometriose. *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69: R115-R135
  51. Schliep KC, Chen Z, Stanford JB, Xie Y, Mumford SL, Hammoud AO, Boiman Johnstone E, Dorais JK, Varner MW, Buck Louis GM, et al. Endometriosis diagnosis and staging by operating surgeon and expert review using multiple diagnostic tools: an inter-rater agreement study. *BJOG* 2017; 124: 220-229
  52. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, Buchweitz O, Greb R, Kandolf O, Mangold R, Masetti W, Neis K, Rauter G, Reeka N, Richter O, Schindler AE, Sillem M, Terruhn V, Tinneberg HR. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 275-281
  53. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2013; 92: 3-7
  54. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility* 2010; 94: 1609-1615
  55. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Advances in anatomic pathology* 2007; 14: 241-260
  56. Clement PB, Young RH. Two Previously Unemphasized Features of Endometriosis: Micronodular Stromal Endometriosis and Endometriosis with Stromal Elastosis. *International journal of surgical pathology* 2000; 8: 223-227
  57. Habiba M, Brosens I, Benagiano G. Mullerianosis, Endocervicosis, and Endosalpingiosis of the Urinary Tract: A Literature Review. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)* 2018; 25: 1607-1618
  58. Hao H, Tsujimoto M, Tsubamoto H, Komori S, Hirota S. Immunohistochemical phenotype of the urinary bladder endocervicosis: comparison with normal endocervix and well-differentiated mucinous adenocarcinoma of uterine cervix. *Pathology international* 2010; 60: 528-532
  59. Kryvenko ON, Epstein JI. Mimickers of urothelial neoplasia. *Annals of diagnostic pathology* 2019; 38: 11-19
  60. Maeda K, Kojima F, Ishida M, Iwai M, Kagotani A, Kawauchi A. Mullerianosis and endosalpingiosis of the urinary bladder: report of two cases with review of the literature. *International journal of clinical and experimental pathology* 2014; 7: 4408-4414

61. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 2017; 35: 110-116
62. Clement PB SJ, Young RH. *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology*. Elsevier, 4th Ed, 2020, DOI: p. 183-184
63. Cockerham AZ. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology. *Journal of midwifery & women's health* 2012; 57: 212-220
64. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human reproduction update* 1998; 4: 312-322
65. McCluggage G RSMUTotpsmnaalRJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (Eds.) *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2008, p450-6.,
66. McCausland AM, McCausland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996; 174: 1786-1793; 1793-1784
67. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The Risks for Ovarian, Endometrial, Breast, Colorectal, and Other Cancers in Women With Newly Diagnosed Endometriosis or Adenomyosis: A Population-Based Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2015; 25: 968-976
68. Habiba M, Pluchino N, Petignat P, Bianchi P, Brosens IA, Benagiano G. Adenomyosis and Endometrial Cancer: Literature Review. *Gynecologic and obstetric investigation* 2018; 83: 313-328
69. Koike N, Tsunemi T, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Kobayashi H. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (review). *Oncology reports* 2013; 29: 861-867
70. Argani P C-MAIFSDPd, New York, 2014, pp. 255-258.
71. Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C, Bock N, Paradies K, Ortmann O, Aretz S, Mallmann P, Kurzeder C, Hagen V, van Oorschot B, Hocht S, Feyer P, Egerer G, Friedrich M, Cremer W, Prott FJ, Horn LC, Prompeler H, Langrehr J, Leinung S, Beckmann MW, Kimmig R, Letsch A, Reinhardt M, Alt-Epping B, Kiesel L, Menke J, Gebhardt M, Steinke-Lange V, Rahner N, Lichtenegger W, Zeimet A, Hanf V, Weis J, Mueller M, Henscher U, Schmutzler RK, Meindl A, Hilpert F, Panke JE, Strnad V, Niehues C, Dauelsberg T, Niehoff P, Mayr D, Grab D, Kreissl M, Witteler R, Schorsch A, Mustea A, Petru E, Hubner J, Rose AD, Wight E, Tholen R, Bauerschmitz GJ, Fleisch M, Juhasz-Boess I, Sigurd L, Runnebaum I, Tempfer C, Nothacker MJ, Blodt S, Follmann M, Langer T, Raatz H, Wesselmann S, Erdogan S. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 949-971
72. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulvar carcinomas. *Histopathology* 2013; 62: 176-202
73. Bassiouny D, El-Baz MA, Gamil TM, Shams N, Ismiil N, Dube V, Han G, Cesari M, Lu FI, Slodkowska E, Chiu HF, Naeim M, Li N, Nofech-Mozes S, Khalifa MA. Endometriosis-associated Ovarian Cancer is a Subset With a More Favorable Outcome and Distinct Clinical-pathologic Characteristics. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2019; 38: 435-442
74. Matalliotakis M, Matalliotaki C, Goulielmos GN, Patelarou E, Tzardi M, Spandidos DA, Arici A, Matalliotakis I. Association between ovarian cancer and advanced endometriosis. *Oncology letters* 2018; 15: 7689-7692
75. Kurman RJ, Shih IM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2016; 35: 78-81
76. Karpathiou G, Chauleur C, Corsini T, Venet M, Habougit C, Honeyman F, Forest F, Peoc'h M. Seromucinous ovarian tumor A comparison with the rest of ovarian epithelial tumors. *Annals of diagnostic pathology* 2017; 27: 28-33
77. Matias-Guiu X, Stewart CJR. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018; 50: 190-204
78. Schmidt D., Ulrich D. Endometrioseassoziierte Tumorerkrankungen des Ovars. *Pathologe* 2014 35:348-354

79. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic oncology* 2008; 109: 370-376
80. Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, Crum CP, Meserve EE. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 2015; 39: 287-293
81. Reyes MC, Arnold AG, Kauff ND, Levine DA, Soslow RA. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2014; 27: 1405-1411
82. Sieh W, Kobel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, Hogdall E, Deen S, Wentzensen N, Moysich KB, Brenton JD, Clarke BA, Menon U, Gilks CB, Kim A, Madore J, Fereday S, George J, Galletta L, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Thompson PJ, Matsuno RK, Kjaer SK, Jensen A, Hogdall C, Kalli KR, Fridley BL, Keeney GL, Vierkant RA, Cunningham JM, Brinton LA, Yang HP, Sherman ME, Garcia-Closas M, Lissowska J, Odunsi K, Morrison C, Lele S, Bshara W, Sucheston L, Jimenez-Linan M, Driver K, Alsop J, Mack M, McGuire V, Rothstein JH, Rosen BP, Bernardini MQ, Mackay H, Oza A, Wozniak EL, Benjamin E, Gentry-Maharaj A, Gayther SA, Tinker AV, Prentice LM, Chow C, Anglesio MS, Johnatty SE, Chenevix-Trench G, Whittemore AS, Pharoah PD, Goode EL, Huntsman DG, Ramus SJ. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 853-862
83. Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, Rodig S, Ritterhouse LL, Chowdhury D, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1277308
84. Zhang P, Sun Y, Zhang C, Yang Y, Zhang L, Wang N, Xu H. Cesarean scar endometriosis: presentation of 198 cases and literature review. *BMC Womens Health* 2019; 19: 14
85. Mihailovici A, Rottenstreich M, Kovel S, Wassermann I, Smorgick N, Vaknin Z. Endometriosis-associated malignant transformation in abdominal surgical scar: A PRISMA-compliant systematic review. *Medicine* 2017; 96: e9136
86. Ferrandina G, Palluzzi E, Fanfani F, Gentileschi S, Valentini AL, Mattoli MV, Pennacchia I, Scambia G, Zannoni G. Endometriosis-associated clear cell carcinoma arising in caesarean section scar: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 300
87. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M, Mikos T, Pistofidis G, Hajjiioannou J, Daponte A. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. *Advances in medicine* 2018; 2018: 3461209
88. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011; 118: 285-291
89. Horn LC FU, Höckel M. Tumorförmige intestinale Endometriose mit Lymphknotenbeteiligung. *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61:709-12.
90. Nisenblatt V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 2: Cd009591
91. Jinushi M, Arakawa A, Matsumoto T, Kumakiri J, Kitade M, Kikuchi I, Sakamoto K, Takeda S. Histopathologic analysis of intestinal endometriosis after laparoscopic low anterior resection. *Journal of minimally invasive gynecology* 2011; 18: 48-53
92. Kavallaris A, Kohler C, Kuhne-Heid R, Schneider A. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2003; 18: 1323-1327
93. Kilzieh R, Rakislova N, Torne A, Salvador R, Nadal A, Ordi J, Saco A. Endometrial Stromal Sarcoma Arising in Colorectal Endometriosis. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 2017; 36: 433-437
94. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertility and sterility* 2015; 103: 147-152
95. Kolodziej A, Krajewski W, Dolowy L, Hirnle L. Urinary Tract Endometriosis. *Urology journal* 2015; 12: 2213-2217

96. Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, Mignemi G, Montanari G, Fabbri E, Venturoli S, Seracchioli R. Relationship between site and size of bladder endometriotic nodules and severity of dysuria. *Journal of minimally invasive gynecology* 2007; 14: 628-632
97. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Vigano P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *European urology* 2017; 71: 790-807
98. Taylor AS, Mehra R, Udager AM. Glandular Tumors of the Urachus and Urinary Bladder: A Practical Overview of a Broad Differential Diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018; 142: 1164-1176
99. Dirim A, Celikkaya S, Aygun C, Caylak B. Renal endometriosis presenting with a giant subcapsular hematoma: case report. *Fertility and sterility* 2009; 92: 391 e395-397
100. Zhou C, Urbauer DL, Fellman BM, Tamboli P, Zhang M, Matin SF, Wood CG, Karam JA. Metastases to the kidney: a comprehensive analysis of 151 patients from a tertiary referral centre. *BJU Int* 2016; 117: 775-782
101. Wu AJ, Mehra R, Hafez K, Wolf JS, Jr., Kunju LP. Metastases to the kidney: a clinicopathological study of 43 cases with an emphasis on deceptive features. *Histopathology* 2015; 66: 587-597
102. Horn LC, Do Minh M, Stolzenburg JU. Intrinsic form of ureteral endometriosis causing ureteral obstruction and partial loss of kidney function. *Urologia internationalis* 2004; 73: 181-184
103. Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *BJOG* 2000; 107: 559-561
104. Wolf B, Ganzer R, Stolzenburg JU, Hentschel B, Horn LC, Hockel M. Extended mesometrial resection (EMMR): Surgical approach to the treatment of locally advanced cervical cancer based on the theory of ontogenetic cancer fields. *Gynecologic oncology* 2017; 146: 292-298
105. Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terrone C, Ferrero S. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Human reproduction update* 2018; 24: 710-730
106. Burghaus S, Hildebrandt T, Fahlbusch C, Heusinger K, Antoniadis S, Lermann J, Hackl J, Haberle L, Renner SP, Fasching PA, Beckmann MW, Blum S. Standards Used by a Clinical and Scientific Endometriosis Center for the Diagnosis and Therapy of Patients with Endometriosis. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 487-497
107. Hirsch M, Duffy JMN, Kuszniur JO, Davis CJ, Plana MN, Khan KS. Variation in outcome reporting in endometriosis trials: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016; 214: 452-464
108. Burghaus S, Fehm T, Fasching PA, Blum S, Renner SK, Baier F, Brodkorb T, Fahlbusch C, Findelee S, Haberle L, et al. The International Endometriosis Evaluation Program (IEEP Study) - A Systematic Study for Physicians, Researchers and Patients. *Geburtshilfe und frauenheilkunde* 2016; 76: 875-881
109. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, Duncan A, Alexander-Sefre F, Aldrich CJ, Quaranta M, Gizzo S. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2015; 104: 366-383.e362
110. SHANNON REID CL, GEORGE CONDOUS. Can we improve the prediction of pouch of Douglas obliteration in women with suspected endometriosis using ultrasound-based models? A multicenter prospective observational study. *Acta obstetrica ET gynecologica scandinavica* 94 (12) (pp 1297-1306), 2015 Date of publication: 01 dec 2015 2015, DOI: 10.1111/aogs.12779
111. Hudelist G, Fritzer N, Staettner S, Tamma A, Tinelli A, Sparic R, Keckstein J. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013; 41: 692-695
112. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016; 47: 281-289
113. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, Alcazar JL. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2018; 51: 586-595



114. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, da Cunha Filho JS. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015; 291: 611-621
115. Palla VV, Karaolanis G, Katafigiotis I, Anastasiou I. Ureteral endometriosis: A systematic literature review. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India* 2017; 33: 276-282
116. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2016; 123: 1761-1768
117. Shen A, Xu S, Ma Y, Guo H, Li C, Yang C, Zou S. Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: A meta-analysis. *The Journal of international medical research* 2015; 43: 599-609
118. Gajbhiye R, Bendigeri T, Ghuge A, Bhusane K, Begum S, Warty N, Sawant R, Padte K, Humane A, Dasmahapatra P, et al. Panel of Autoimmune Markers for Noninvasive Diagnosis of Minimal-Mild Endometriosis: a Multicenter Study. *Reproductive sciences (thousand oaks, calif)* 2017; 24: 413-420
119. Li R, Qiu Y. Diagnostic value of serum ICAM-1 for endometriosis: A meta-analysis. *Medicine* 2018; 97: e11760
120. Mashayekhi S, Salehi Z, Zahiri Z, Mirzajani E, Shahangian S. Correlation between serum and peritoneal fluid glutathione S-transferases T1 concentration with different stages of endometriosis. *Middle east fertility society journal* 2017; (no pagination)
121. Li Q, Ding Y, Zhang XY, Feng WW, Hua KQ. Drug therapy for adenomyosis: a prospective, nonrandomized, parallel-controlled study. *Journal of international medical research* 2018; 46: 1855-1865
122. Nagandla K, Idris N, Nalliah S, Sreeramareddy CT, George SRK, Kanagasabai S. Hormonal treatment for uterine adenomyosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD011372
123. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs* 2018, DOI: 10.1007/s40265-018-0928-0: 1-18
124. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2016; 42: 1152-1158
125. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Bottcher B, Roman H, Suvitie P, Hlavackova O, Gude K, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: the VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2017; (no pagination)
126. Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception* 2016; 94: 202-215
127. Takenaka M, Yano R, Hiraku Y, Shibata M, Hatano K, Yamamoto S, Sato K, Yamamoto K, Morishige KI. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuprorelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts. *Journal of obstetrics and gynaecology research* 2015; 41: 1234-1239
128. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health* 2015; 7: 393-401
129. Lee KH, Jung YW, Song SY, Kang BH, Yang JB, Ko YB, Lee M, Han HY, Yoo HJ. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *Journal of obstetrics and gynaecology research* 2018, DOI: 10.1111/jog.13703
130. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD009590.pub2: Cd009590
131. Houda MR, Grant NH. Gonadotrophin antagonists for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD011446
132. Zheng Q, Mao H, Xu Y, Zhao J, Wei X, Liu P. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 294: 201-207

133. Gong L, Zhang S, Han Y, Long Q, Zou S, Cao Y. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days postoperatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 848-853
134. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 290: 513-523
135. Lee DY, Lee JY, Seo JW, Yoon BK, Choi DS. Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 294: 1257-1263
136. Di Vasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 2015; 126: 617-627
137. Tsai HW, Wang PH, Huang BS, Twu NF, Yen MS, Chen YJ. Low-dose add-back therapy during postoperative GnRH agonist treatment. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2016; 55: 55-59
138. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *New England journal of medicine* 2017; 377: 28-40
139. Petraglia F, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Romer T. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2014; 125: 270-274
140. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD004695.pub3: Cd004695
141. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and sterility* 2018; 110: 137-152.e131
142. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016; 214: 203-211
143. Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Palma F, Cagnacci A. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patient-preference prospective 24-week pilot study. *Reproductive sciences (thousand oaks, calif)* 2015; 22: 626-632
144. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertility and sterility* 2017; 107: 533-536
145. Maggiore ULR, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta obstetrica ET gynecologica scandinavica* 2014; 93: 239-247
146. Priya K, Rajaram S, Goel N. Comparison of combined hormonal vaginal ring and low dose combined oral hormonal pill for the treatment of idiopathic chronic pelvic pain: a randomised trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2016; 207: 141-146
147. Chaichian S, Kabir A, Mehdizadehkashi A, Rahmani K, Moghimi M, Moazzami B. Comparing the Efficacy of Surgery and Medical Therapy for Pain Management in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain physician* 2017; 20: 185-195
148. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015; 292: 37-43
149. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y, Shioji M, Yamamoto Y, Fujitani M, Wakimoto A, Tokuhira A, Kobayashi E, Yoshimura A, Sawada K, Kimura T. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2016; 32: 646-649

150. Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, Huang W. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 7: Cd009881
151. Xue HL, Yu N, Wang J, Hao WJ, Li Y, Liu MY. Therapeutic effects of mifepristone combined with gestrinone on patients with endometriosis. *Pakistan journal of medical sciences* 2016; 32: 1268-1272
152. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3
153. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Molecular pain* 2018; 14: 1744806918770320
154. Sharghi M, Mansurkhani SM, Larky DA, Kooti W, Niksefat M, Firoozbakht M, Behzadifar M, Azami M, Servatyari K, Jouybari L. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA assisted reproduction* 2018, DOI: 10.5935/1518-0557.20180083
155. Iacovides S, Baker FC, Avidon I. The 24-h progression of menstrual pain in women with primary dysmenorrhea when given diclofenac potassium: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 289: 993-1002
156. Vitagliano A, Noventa M, Quaranta M, Gizzo S. Statins as Targeted "Magical Pills" for the Conservative Treatment of Endometriosis: May Potential Adverse Effects on Female Fertility Represent the "Dark Side of the Same Coin"? A Systematic Review of Literature. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)* 2016; 23: 415-428
157. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Bifulco G. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature. *Current pharmaceutical design* 2019; 25: 2421-2427
158. Maia Jr H, Haddad C, Casoy J. The effect of pycnogenol on patients with dysmenorrhea using low-dose oral contraceptives. *International journal of women's health* 2014; 6: 1019-1022
159. Eom JM, Kim KH, Yuk JS, Roh SI, Lee JH. Quality of life after single-port laparoscopic surgery versus conventional laparoscopic surgery for benign gynecologic disease. *Surgical endoscopy and other interventional techniques* 2015; 29: 1850-1855
160. Ruan YQ, Liang WG, Huang SH. Analysis of laparoscopy on endometriosis patients with high expression of CA125. *European review for medical and pharmacological sciences* 2015; 19: 1334-1337
161. Riley KA, Benton AS, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: a Randomized Controlled Trial. *Journal of minimally invasive gynecology* 2018; (no pagination)
162. de Resende JAJ, Cavalini LT, Crispi CP, de Freitas Fonseca M. Risk of urinary retention after nerve-sparing surgery for deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and urodynamics* 2017; 36: 57-61
163. Amin MM, Ait-Allah AS, Ali Ael S, Salem RA, Ahmed SR, Alsammani MA. Inferior hypogastric plexus blockade versus acupuncture for the management of idiopathic chronic pelvic pain: A randomized clinical trial. *Biomedical journal* 2015; 38: 317-322
164. Bai HY, Bai HY, Yang ZQ. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy for the treatment of primary dysmenorrhea. *Medicine* 2017; 96: e7959
165. Ebert AD, Ulrich U, Keckstein J, Muller M, Schindler AE, Sillem M, Tinneberg HR, De Wilde RL, Schweppe KW, Endometriosis Research F, the European Endometriosis L. Implementation of certified endometriosis centers: 5-year experience in German-speaking Europe. *Gynecologic and obstetric investigation* 2013; 76: 4-9
166. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2006; 20: 547-555
167. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Human reproduction (Oxford, England)* 2014; 29: 473-479
168. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertility and sterility* 2018; 109: 380-388 e381
169. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertility and sterility* 2009; 91: 201-206
170. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installe AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De

- Moor B, Brolmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015; 46: 284-298
171. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrao MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of minimally invasive gynecology* 2018; 25: 257-264
  172. Dartmouth K. A systematic review with meta-analysis: the common sonographic characteristics of adenomyosis. *Ultrasound (Leeds, England)* 2014; 22: 148-157
  173. Tellum T, Matic GV, Dormagen JB, Nygaard S, Viktil E, Qvigstad E, Lieng M. Diagnosing adenomyosis with MRI: a prospective study revisiting the junctional zone thickness cutoff of 12 mm as a diagnostic marker. *Eur Radiol* 2019; 29: 6971-6981
  174. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2010; 89: 1374-1384
  175. Movilla P, Morris S, Isaacson K. A Systematic Review of Tissue Sampling Techniques for the Diagnosis of Adenomyosis. *Journal of minimally invasive gynecology* 2020; 27: 344-351
  176. Streuli I, Santulli P, Chouzenoux S, Chapron C, Batteux F. Serum Osteopontin Levels Are Decreased in Focal Adenomyosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)* 2017; 24: 773-782
  177. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research* 2019; 8
  178. Zheng D, Duan H, Wang S, Xu Q, Gan L, Li J, Dong Q. FAK regulates epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. *Molecular medicine reports* 2018; 18: 5461-5472
  179. Zheng R, Zeng D, Wan TT, Guo WB, Guo Y, Liu MJ. Predisposing factors for predicting the therapeutic response of adenomyosis after uterine artery embolization: serum CA125 levels and accompanying endometriosis. *Diagnostic and interventional radiology* 2018; 24: 364-371
  180. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertility and sterility* 2017; 108: 125-136
  181. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2016; 32: 696-700
  182. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2008; 22: 333-339
  183. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, Sierra A, Hershman DL. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 3877-3883
  184. Xu RF, Zhang J, Han ZY, Zhang BS, Liu H, Li XM, Ge HL, Dong XJ. Variables associated with vaginal discharge after ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for adenomyosis. *International journal of hyperthermia* 2016; 32: 504-510
  185. Mikos T, Lioupis M, Anthoulakis C, Grimbizis GF. The Outcome of Fertility-Sparing and Nonfertility-Sparing Surgery for the Treatment of Adenomyosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology* 2019, DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.004
  186. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertility and sterility* 2018; 109: 406-417
  187. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertility and sterility* 2014; 101: 472-487
  188. Indication and technics of hysterectomy for benign diseases. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/077, March 2015. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>
  189. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, Streuli I, Borghese B, Petraglia F, Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017; 32: 1393-1401



190. AWMF-Leitlinie Chronischer Unterbauchschmerz der Frau der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe, AWMF Nr. 016 - 001.
191. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Mullerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E 2014; 12: 125
192. Keyhan S, Hughes C, Price T, Muasher S. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *BioMed research international* 2015; 2015: 204792
193. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016; 215: 589.e581-589.e586
194. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 2017; 35: 5-24
195. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>, [abgerufen am: 21.05.2020]
196. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2014; 44: 503-514
197. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006; 16: 285-298
198. Angioni S, Pontis A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P, Vignali M, Nappi L. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2020; 36: 84-86
199. Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011; 284: 105-110
200. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009; 147: 72-77
201. Vercellini P, S DEM, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2013; 92: 8-16
202. Zhang CH, Wu L, Li PQ. Clinical study of the impact on ovarian reserve by different hemostasis methods in laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2016; 55: 507-511
203. Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R, Sepidarkish M, Hafizi L, Javaheri A. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 293: 1015-1022
204. Deckers P, Ribeiro SC, Simoes RDS, Miyahara C, Baracat EC. Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2018; 140: 11-17
205. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertility and sterility* 2015; 103: 738-743
206. Moscarini M, Milazzo GN, Assorgi C, Pacchiarotti A, Caserta D. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 290: 163-167
207. Tao X, Chen L, Ge S, Cai L. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: A meta-analysis. *PloS one* 2017; 12: e0177426

208. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. The Cochrane database of systematic reviews 2008, DOI: 10.1002/14651858.CD004992.pub3: CD004992
209. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, Endometriosis ESIGf, Endometrium Guideline Development G. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Human reproduction (Oxford, England) 2005; 20: 2698-2704
210. Giampaolino P, Della Corte L, Saccone G, Vitagliano A, Bifulco G, Calagna G, Carugno J, Di Spiezio Sardo A. Role of Ovarian Suspension in Preventing Postsurgical Ovarian Adhesions in Patients with Stage III-IV Pelvic Endometriosis: A Systematic Review. Journal of minimally invasive gynecology 2019; 26: 53-62
211. Strehl JD, Hackl J, Wachter DL, Klingsiek P, Burghaus S, Renner SP, Fasching PA, Hartmann A, Beckmann MW. Correlation of histological and macroscopic findings in peritoneal endometriosis. International journal of clinical and experimental pathology 2014; 7: 152-162
212. Angioni S, Pontis A, Dessole M, Surico D, De Cicco Nardone C, Melis I. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery. Archives of gynecology and obstetrics 2015; 291: 363-370
213. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, De Felice G, Zupi E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. Fertility and sterility 2016; 106: 1129-1135.e1121
214. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Reproductive biomedicine online 2014; 28: 704-713
215. Keane TE, Peel AL. Endometrioma. An intra-abdominal troublemaker. Dis Colon Rectum 1990; 33: 963-965
216. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2011; 37: 257-263
217. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertility and sterility 2009; 92: 1825-1833
218. Roman H, Ness J, Suci N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, Tuech JJ, Ducrotte P, Savoye-Collet C, Savoye G. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. Human reproduction (Oxford, England) 2012; 27: 3440-3449
219. Abrao MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Human reproduction update 2015; 21: 329-339
220. Shinya H, Cwern M, Wolf G. Colonoscopic diagnosis and management of rectal bleeding. The Surgical clinics of North America 1982; 62: 897-903
221. Mabrouk M, Ferrini G, Montanari G, Di Donato N, Raimondo D, Stanghellini V, Corinaldesi R, Seracchioli R. Does colorectal endometriosis alter intestinal functions? A prospective manometric and questionnaire-based study. Fertility and sterility 2012; 97: 652-656
222. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, Landi S, Pomini P, Scambia G. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. Archives of surgery 2009; 144: 234-239; discussion 239
223. Balla A, Quaresima S, Subiela JD, Shalaby M, Petrella G, Sileri P. Outcomes after rectosigmoid resection for endometriosis: a systematic literature review. International journal of colorectal disease 2018; 33: 835-847
224. Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A. Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 2017; 96: 688-693

225. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Human reproduction update* 2011; 17: 311-326
226. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G, Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011; 118: 292-298
227. Pereira RM, Zanatta A, Preti CD, de Paula FJ, da Motta EL, Serafini PC. Should the gynecologist perform laparoscopic bowel resection to treat endometriosis? Results over 7 years in 168 patients. *Journal of minimally invasive gynecology* 2009; 16: 472-479
228. Roman H, Rozsnyai F, Puscasiu L, Resch B, Belhiba H, Lefebure B, Scotte M, Michot F, Marpeau L, Tuech JJ. Complications associated with two laparoscopic procedures used in the management of rectal endometriosis. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2010; 14: 169-177
229. Renner SP, Kessler H, Topal N, Proske K, Adler W, Burghaus S, Haupt W, Beckmann MW, Lermann J. Major and minor complications after anterior rectal resection for deeply infiltrating endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017; 295: 1277-1285
230. Afors K, Centini G, Fernandes R, Murtada R, Zupi E, Akladios C, Wattiez A. Segmental and Discoid Resection are Preferential to Bowel Shaving for Medium-Term Symptomatic Relief in Patients With Bowel Endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology* 2016; 23: 1123-1129
231. Roman H, Moatassim-Drissa S, Marty N, Milles M, Vallee A, Desnyder E, Stochino Loi E, Abo C. Rectal shaving for deep endometriosis infiltrating the rectum: a 5-year continuous retrospective series. *Fertility and sterility* 2016; 106: 1438-1445 e1432
232. Armengol-Debeir L, Savoye G, Leroi AM, Gourcerol G, Savoye-Collet C, Tuech JJ, Vassilief M, Roman H. Pathophysiological approach to bowel dysfunction after segmental colorectal resection for deep endometriosis infiltrating the rectum: a preliminary study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26: 2330-2335
233. Ballester M, Chereau E, Dubernard G, Coutant C, Bazot M, Darai E. Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective randomized trial comparing laparoscopy to open surgery. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011; 204: 303 e301-306
234. Zilberman S, Ballester M, Touboul C, Chereau E, Sebe P, Bazot M, Darai E. Partial colectomy is a risk factor for urologic complications of colorectal resection for endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology* 2013; 20: 49-55
235. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc* 2012; 26: 2029-2045
236. Kavallaris A, Mebes I, Evagyelinos D, Dafopoulos A, Beyer DA. Follow-up of dysfunctional bladder and rectum after surgery of a deep infiltrating rectovaginal endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011; 283: 1021-1026
237. Rozsnyai F, Roman H, Resch B, Dugardin F, Berrocal J, Descargues G, Schmied R, Boukerrou M, Marpeau L, Group CS. Outcomes of surgical management of deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2011; 15: 439-447
238. Granese R, Cucinella G, Barresi V, Navarra G, Candiani M, Triolo O. Isolated endometriosis on the rectus abdominis muscle in women without a history of abdominal surgery: a rare and intriguing finding. *Journal of minimally invasive gynecology* 2009; 16: 798-801
239. Horton JD, Dezee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *American journal of surgery* 2008; 196: 207-212
240. Yarmish G, Sala E, Goldman DA, Lakhman Y, Soslow RA, Hricak H, Gardner GJ, Vargas HA. Abdominal wall endometriosis: differentiation from other masses using CT features. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1517-1523
241. Carrafiello G, Fontana F, Pellegrino C, Mangini M, Cabrini L, Mariani D, Piacentino F, Cuffari S, Lagana D, Fugazzola C. Radiofrequency ablation of abdominal wall endometrioma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 1300-1303

242. Cornelis F, Petitpierre F, Lasserre AS, Tricaud E, Dallaudiere B, Stoeckle E, Le Bras Y, Bouzgarrou M, Brun JL, Grenier N. Percutaneous cryoablation of symptomatic abdominal scar endometrioma: initial reports. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1575-1579
243. Bielen D, Tomassetti C, Van Schoubroeck D, Vanbeckevoort D, De Wever L, Vanden Bosch T, D'Hooghe T, Bourne T, D'Hoore A, Wolhuis A, Van Cleynenbreughel B, Meuleman C, Timmerman D. The IDEAL study: MRI for suspected deep endometriosis assessment prior to laparoscopy is equally reliable as radiological imaging as a complement to transvaginal ultrasonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2019, DOI: 10.1002/uog.21868
244. Angioni S, Nappi L, Pontis A, Sedda F, Luisi S, Mais V, Melis GB. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2015; 31: 406-408
245. Ceccaroni M, Clarizia R, Ceccarello M, De Mitri P, Roviglione G, Mautone D, Caleffi G, Molinari A, Ruffo G, Cavalleri S. Total laparoscopic bladder resection in the management of deep endometriosis: "take it or leave it." Radicality versus persistence. *International urogynecology journal* 2019, DOI: 10.1007/s00192-019-04107-4
246. Alves J, Puga M, Fernandes R, Pinton A, Miranda I, Koor E, Wattiez A. Laparoscopic Management of Ureteral Endometriosis and Hydronephrosis Associated With Endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology* 2017; 24: 466-472
247. Seracchioli R, Raimondo D, Di Donato N, Leonardi D, Spagnolo E, Paradisi R, Montanari G, Caprara G, Zannoni L. Histological evaluation of ureteral involvement in women with deep infiltrating endometriosis: analysis of a large series. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30: 833-839
248. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, Mueller MD. "Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertility and sterility* 2005; 83: 143-147
249. Mereu L, Gagliardi ML, Clarizia R, Mainardi P, Landi S, Minelli L. Laparoscopic management of ureteral endometriosis in case of moderate-severe hydronephrosis. *Fertility and sterility* 2010; 93: 46-51
250. Ceccaroni M, Ceccarello M, Caleffi G, Clarizia R, Scarperi S, Pastorello M, Molinari A, Ruffo G, Cavalleri S. Total Laparoscopic Ureteroneocystostomy for Ureteral Endometriosis: A Single-Center Experience of 160 Consecutive Patients. *Journal of minimally invasive gynecology* 2019; 26: 78-86
251. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, Aimi G, Amicarelli F, Fedele L. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstetrical & gynecological survey* 2009; 64: 830-842
252. Rindos NB, Mansuria S. Diagnosis and Management of Abdominal Wall Endometriosis: A Systematic Review and Clinical Recommendations. *Obstetrical & gynecological survey* 2017; 72: 116-122
253. Boesgaard-Kjer D, Boesgaard-Kjer D, Kjer JJ. Primary umbilical endometriosis (PUE). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2017; 209: 44-45
254. Gil Y, Tulandi T. Diagnosis and Treatment of Catamenial Pneumothorax: A Systematic Review. *Journal of minimally invasive gynecology* 2020; 27: 48-53
255. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, Nezhat C. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2019; 23
256. Pathak S, Caruana E, Chowdhry F. Should surgical treatment of catamenial pneumothorax include diaphragmatic repair? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2019; 29: 906-910
257. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167005.html> (Abfrage am 23.01.2020).
258. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Human reproduction update* 2013; 19: 570-582
259. Chapron C, Borghese B, Streuli I, de Ziegler D. Markers of adult endometriosis detectable in adolescence. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2011; 24: S7-12



260. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertility and sterility* 2009; 91: 32-39
261. *Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/015, November 2019).* <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-015.html>.
262. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology* 2005; 106: 97-104
263. Patseadou M, Michala L. Usage of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in adolescence: what is the evidence so far? *Archives of gynecology and obstetrics* 2017; 295: 529-541
264. Sadler Gallagher J, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, DiVasta AD. The Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Combined with Add-Back Therapy on Quality of Life for Adolescents with Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2017; 30: 215-222
265. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39: 535-549
266. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility* 2012; 98: 591-598
267. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England) 2013; 28: 1552-1568
268. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutteralter.html> (Aufruf am 23.01.2020).
269. Diagnostic and therapy before assisted reproductive treatments. *Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2K-Level, AWMF Registry No. 015/085, 02/2019).* <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-085.html>
270. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W, European Society of Human R, Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England) 2014; 29: 400-412
271. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *Journal of minimally invasive gynecology* 2009; 16: 174-180
272. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2017; 96: 715-726
273. Dueholm M, Aagaard J. Adenomyosis and IVF/ICSI treatment: clinical considerations and recommendations. *Expert review of endocrinology & metabolism* 2018; 13: 177-179
274. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrao MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif) 2018; 25: 480-486
275. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *Journal of minimally invasive gynecology* 2018; 25: 265-276
276. Buggio L, Monti E, Gattei U, Dridi D, Vercellini P. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. *Minerva ginecologica* 2018; 70: 295-302
277. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *American journal of obstetrics and gynecology* 2017; 217: 129-140
278. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, Kim SH. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels. *Fertility and sterility* 2010; 94: 343-349
279. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, Bayasula B, Nakamura T, Manabe S, Kikkawa F. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England) 2011; 26: 904-910
280. Hwu YM, Wu FS, Li SH, Sun FJ, Lin MH, Lee RK. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Mullerian hormone levels. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E 2011; 9: 80

281. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, Manabe S, Kikkawa F. Serum anti-Mullerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertility and sterility* 2010; 94: 2846-2849
282. Kalampokas T, Kamath MS, Kalampokas E. AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013; 29: 408-411
283. Hjortd Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW, Lidegaard O. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2014; 93: 483-489
284. Kim SG, Seo HG, Kim YS. Primiparous singleton women with endometriosis have an increased risk of preterm birth: Meta-analyses. *Obstetrics & gynecology science* 2017; 60: 283-288
285. Conti N, Cevenini G, Vannuccini S, Orlandini C, Valensise H, Gervasi MT, Ghezzi F, Di Tommaso M, Severi FM, Petraglia F. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2015; 28: 1795-1798
286. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2017; 96: 751-760
287. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2017; 108: 667-672.e665
288. Viganò P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertility and sterility* 2015; 104: 802-812
289. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, Singh S, Amath A, Hodge M, Chen I. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2018; 33: 1854-1865
290. Menzlova E, Zahumensky J, Gurlich R, Kucera E. Rectal injury following delivery as a possible consequence of endometriosis of the rectovaginal septum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2014; 124: 85-86
291. Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller MD. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2018; 298: 27-34
292. Bruun MR, Arendt LH, Forman A, Ramlau-Hansen CH. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2018; 97: 1073-1090
293. Allerstorfer C, Oppelt P, Enzelsberger SH, Shamiyeh A, Schimetta W, Shebl OJ, Mayer RB. Delivery after Operation for Deeply Infiltrating Endometriosis. *BioMed research international* 2016; 2016: 8271452
294. Thomin A, Belghiti J, David C, Marty O, Bornes M, Ballester M, Roman H, Darai E. Maternal and neonatal outcomes in women with colorectal endometriosis. *BJOG* 2018; 125: 711-718
295. Coloma JL, Martinez-Zamora MA, Collado A, Gracia M, Rius M, Quintas L, Carmona F. Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2019; 146: 157-163
296. Veasley: Chronic Overlapping Pain Conditions. In Häuser W, Perrot S (Eds): *Fibromyalgia syndrome*. Wolters Kluwer, 2018, p 87-111.
297. Wu CC, Chung SD, Lin HC. Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *Neurourology and urodynamics* 2018; (no pagination)
298. Zheng P, Zhang W, Leng J, Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *Journal of pain research* 2019; 12: 1447-1456
299. Weidner K NA, Siedentopf F, Siepmann T, Brünahl CA. Chronischer Unterbauchschmerz: Die Bedeutung der Schmerzanamnese. *Frauenarzt* 2015; 56(11): 982-987.
300. Hauser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Huppe M, Lindena G, Maier C, Norda H, Radbruch L, Sabatowski R, Schafer M, Schiltenswolf M, Schuler M, Sorgatz H, Tolle T, Willweber-

- Strumpf A, Petzke F. [Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]. *Schmerz* 2015; 29: 109-130
301. Engel CC, Jr., Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *Journal of psychosomatic research* 1998; 44: 203-207
302. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, Frickey N, Ellend A, Gleiss A, Kozek-Langenecker SA. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift* 2005; 117: 761-768
303. Brown J, PM OB, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD001396.pub2: CD001396
304. Walker EA, Sullivan MD, Stenchever MA. Use of antidepressants in the management of women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 743-751
305. Stones RW, Price C. Health services for women with chronic pelvic pain. *J R Soc Med* 2002; 95: 531-535
306. Lewis SC, Bhattacharya S, Wu O, Vincent K, Jack SA, Critchley HO, Porter MA, Cranley D, Wilson JA, Horne AW. Gabapentin for the Management of Chronic Pelvic Pain in Women (GaPP1): A Pilot Randomised Controlled Trial. *PloS one* 2016; 11: e0153037
307. AbdelHafeez MA, Reda A, Elnaggar A, El-Zeneiny H, Mokhles JM. Gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women. *Archives of gynecology and obstetrics* 2019; 300: 1271-1277
308. Agarwal MM, Elsi Sy M. Gabapentoids in pain management in urological chronic pelvic pain syndrome: Gabapentin or pregabalin? *Neurourology and urodynamics* 2017; 36: 2028-2033
309. Mira TA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2015; 194: 1-6
310. Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecologic oncology* 2006; 101: 331-341
311. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006; 21: 1237-1242
312. Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, Masala G, Caini S. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology* 2019; 134: 72-81
313. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2014; 110: 1878-1890
314. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Frontiers in surgery* 2014; 1: 14
315. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997; 176: 572-579
316. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecologic oncology* 2013; 128: 260-264
317. Buis CC, van Leeuwen FE, Mooij TM, Burger CW, Group OP. Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2013; 28: 3358-3369
318. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, Morioka E, Arisawa K, Terao T. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2007; 17: 37-43
319. Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K, Hummelshoj L, Missmer SA, Forman A, Blaakaer J. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2017; 96: 761-778
320. Melin AS, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparen P, Bergqvist A. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2013; 92: 546-554

321. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer causes & control : CCC* 2008; 19: 1357-1364
322. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Chang-Claude J, Hein R, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Goodman MT, Moysich K, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Larson MC, Schildkraut JM, Palmieri RT, Cramer DW, Terry KL, Vitonis AF, Titus LJ, Ziogas A, Brewster W, Anton-Culver H, Gentry-Maharaj A, Ramus SJ, Anderson AR, Brueggmann D, Fasching PA, Gayther SA, Huntsman DG, Menon U, Ness RB, Pike MC, Risch H, Wu AH, Berchuck A, Ovarian Cancer Association C. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 385-394
323. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online* 2015; 31: 9-19
324. Herreros-Villanueva M, Chen CC, Tsai EM, Er TK. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2019; 493: 63-72
325. Fadare O, Parkash V. Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surgical pathology clinics* 2019; 12: 529-564
326. Gras E, Catusus L, Arguelles R, Moreno-Bueno G, Palacios J, Gamallo C, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001; 92: 2829-2836
327. Vierkoetter KR, Ayabe AR, VanDrunen M, Ahn HJ, Shimizu DM, Terada KY. Lynch Syndrome in patients with clear cell and endometrioid cancers of the ovary. *Gynecologic oncology* 2014; 135: 81-84
328. Rambau PF, Duggan MA, Ghatage P, Warfa K, Steed H, Perrier R, Kelemen LE, Kobel M. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology* 2016; 69: 288-297
329. Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *Journal of affective disorders* 2016; 190: 282-285
330. Lagana AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, Rossetti D, Ban Frangez H, Vrtacnik Bokal E, Vitale SG. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health* 2017; 9: 323-330
331. Jarrell J, Brant R, Leung W, Taenzer P. Women's Pain Experience Predicts Future Surgery for Pain Associated With Endometriosis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2007; 29: 988-991
332. Meissner K, Schweizer-Arau A, Limmer A, Preibisch C, Popovici RM, Lange I, De Oriol B, Beissner F. Psychotherapy with Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology* 2016; 128: 1134-1142
333. Evans S, Fernandez S, Olive L, Payne LA, Mikocka-Walus A. Psychological and mind-body interventions for endometriosis: A systematic review. *Journal of psychosomatic research* 2019; 124: 109756
334. Franck C, Poulsen MH, Karampas G, Giraldi A, Rudnicki M. Questionnaire-based evaluation of sexual life after laparoscopic surgery for endometriosis: a systematic review of prospective studies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2018; 97: 1091-1104
335. Fritzer N, Tammaa A, Salzer H, Hudelist G. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014; 173: 1-6
336. Chronischer Unterbauchschmerz der Frau. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 016/001, November 2015). [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/016-001I\\_S2k\\_Chronischer\\_Unterbauchschmerz\\_Frau\\_2016-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/016-001I_S2k_Chronischer_Unterbauchschmerz_Frau_2016-06.pdf).
337. Dancet EA, Apers S, Kremer JA, Nelen WL, Sermeus W, D'Hooghe TM. The patient-centeredness of endometriosis care and targets for improvement: a systematic review. *Gynecologic and obstetric investigation* 2014; 78: 69-80



338. Schweppe, K. W., Ebert, A. D., & Kiesel, L. (2010). Endometriosezentren und Qualitätsmanagement. *Gynakologe*. <http://doi.org/10.1007/s00129-009-2484-x>.
339. Ramin-Wright A, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, Rauchfuss M, Wolfler MM, Haeberlin F, von Orelli S, Eberhard M, Imthurn B, Imesch P, Fink D, Leeners B. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2018, DOI: 10.1093/humrep/dey115
340. Rahmenkonzept zur Nachsorge für medizinische Rehabilitation nach § 15 SGB VI der Deutschen Renten-versicherung. Stand: Juni 2015 (in der Fassung vom 1. Juli 2019) [https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos\\_reha\\_einrichtungen/konzepte\\_systemfragen/konzepte/rahmenkonzept\\_reha\\_nachsorge.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_reha_einrichtungen/konzepte_systemfragen/konzepte/rahmenkonzept_reha_nachsorge.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
341. Kofahl C. [Collective patient centeredness and patient involvement through self-help groups]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2019; 62: 3-9
342. Hundertmark-Mayser, Jutta; Möller-Bock, Bettina: Selbsthilfe im Gesundheitsbereich. Gesundheitsbe-richterstattung des Bundes, Heft 23. Herausgegeben vom Robert-Koch-Institut am 1. August 2004. <http://www.gbe-bund.de/pdf/Heft23.pdf>
343. Abd-El-Maeboud KHI, Kortam M, Ali MS, Ibrahim MI, Mohamed R. A preliminary pilot randomized crossover study of uzara (*Xysmalobium undulatum*) versus ibuprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *PloS one* 2014; 9
344. Anjum A, Sultana A. A randomized comparative study of herbal decoction of *Cassia fistula* Linn pod's pericarp and *Myristica fragrans* Houtt arils vs. mefenamic acid in spasmodic dysmenorrhoea. *Journal of complementary and integrative medicine* 2018; (no pagination)
345. Salmalian H, Saghebi R, Moghadamnia AA, Bijani A, Faramarzi M, Amiri FN, Bakouei F, Behmanesh F, Bekhradi R. Comparative effect of thymus vulgaris and ibuprofen on primary dysmenorrhea: a triple-blind clinical study. *Caspian journal of internal medicine* 2014; 5: 82-88
346. Amiri Farahani EL, Hasanpoor-Azghdy SB, Kasraei H, Heidari T. Comparison of the effect of honey and mefenamic acid on the severity of pain in women with primary dysmenorrhea. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017; 296: 277-283
347. Rehman H, Begum W, Anjum F, Tabasum H, Zahid S. Effect of rhubarb (*Rheum emodi*) in primary dysmenorrhoea: a single-blind randomized controlled trial. *Journal of complementary & integrative medicine* 2015; 12: 61-69
348. Aksoy AN, Gozukara I, Kabil Kucur S. Evaluation of the efficacy of *Fructus agni casti* in women with severe primary dysmenorrhea: a prospective comparative Doppler study. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2014; 40: 779-784
349. Bani S, Hasanpour S, Mousavi Z, Mostafa Garehbaghi P, Gojazadeh M. The effect of *rosa damascena* extract on primary dysmenorrhea: a double-blind cross-over clinical trial. *Iranian red crescent medical journal* 2014; 16
350. Atallahi M, Akbari SAA, Mojab F, Majd HA. Effects of wheat germ extract on the severity and systemic symptoms of primary dysmenorrhea: a randomized controlled clinical trial. *Iranian red crescent medical journal* 2014; 16
351. Miao EY, Miao MYM, Kildea DG, Lao YW. Effects of electroacupuncture and electroacupuncture plus *Tao Hong Si Wu Wan* in treating primary dysmenorrhea. *JAMS journal of acupuncture and meridian studies* 2014; 7: 6-14
352. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Effati-Daryani F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2017; 18: 3-13
353. Hong GY, Shin BC, Park SN, Gu YH, Kim NG, Park KJ, Kim SY, Shin YI. Randomized controlled trial of the efficacy and safety of self-adhesive low-level light therapy in women with primary dysmenorrhea. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2016; 133: 37-42
354. Armour M, Dahlen HG, Smith CA. More Than Needles: the Importance of Explanations and Self-Care Advice in Treating Primary Dysmenorrhea with Acupuncture. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2016; 2016
355. Ma YX, Yang XY, Guo G, Du DQ, Yu YP, Gao SZ. Research of Herb-Partitioned Moxibustion for Primary Dysmenorrhea Patients Based on the LC-MS Metabonomics. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2015, DOI: 10.1155/2015/621490

356. Shetty GB, Shetty B, Mooventhan A. Efficacy of Acupuncture in the Management of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Journal of acupuncture and meridian studies* 2018; 11: 153-158
357. Shi GX, Li QQ, Liu CZ, Zhu J, Wang LP, Wang J, Han LL, Guan LP, Wu MM. Effect of acupuncture on Deqi traits and pain intensity in primary dysmenorrhea: analysis of data from a larger randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine* 2014; 14: 69
358. Sriprasert I, Suerungruang S, Athilarp P, Matanasarawoot A, Teekachunhatean S. Efficacy of Acupuncture versus Combined Oral Contraceptive Pill in Treatment of Moderate-to-Severe Dysmenorrhea: a Randomized Controlled Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2015, DOI: 10.1155/2015/735690
359. Montenegro ML, Braz CA, Rosa-e-Silva JC, Candido-dos-Reis FJ, Nogueira AA, Poli-Neto OB. Anaesthetic injection versus ischemic compression for the pain relief of abdominal wall trigger points in women with chronic pelvic pain. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 175
360. Fallah F, Mirfeizi M. How is the quality and quantity of primary dysmenorrhea affected by physical exercises? A study among Iranian students. *International journal of women's health and reproduction sciences* 2018; 6: 60-66
361. Molins-Cubero S, Rodríguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Heredia-Rizo AM, Boscá-Gandía JJ, Ricard F. Changes in pain perception after pelvis manipulation in women with primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2014; 15: 1455-1463
362. Weng Q, Ding ZM, Lv XL, Yang DX, Song YZ, Wang FF, Ye YH, Qu F. Chinese medicinal plants for advanced endometriosis after conservative surgery: a prospective, multi-center and controlled trial. *International journal of clinical and experimental medicine* 2015; 8: 11307-11311
363. Chen JM, Gao HY, Ding Y, Yuan X, Wang Q, Li Q, Jiang GH. Efficacy and safety investigation of Kuntai capsule for the add-back therapy of gonadotropin releasing hormone agonist administration to endometriosis patients: a randomized, double-blind, blank- and tibolone-controlled study. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 427-432
364. Zhu S, Liu D, Huang W, Wang Q, Wang Q, Zhou L, Feng G. Post-laparoscopic oral contraceptive combined with Chinese herbal mixture in treatment of infertility and pain associated with minimal or mild endometriosis: a randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine* 2014; 14: 222
365. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2016; 22: 4960-4966

## VIII. Anhang

Folgende Fragebögen stehen als Praxiswerkzeug zur Verfügung:

- ➔ Endometriosespezifischer Fragebogen des „International Endometriosis Evaluation Program“ (IEEP)
- ➔ Kurzschmerzfragebogens „Brief Pain Inventory“ (BPI), deutsche Version
- ➔ Modul viszerale und urogenitale Schmerzen (für Frauen) der Deutschen Schmerzgesellschaft
- ➔ Gesundheitsfragebogen für Patienten:
  - PHQ-15 (Modul „körperliche Beschwerden“)
  - PHQ-4 (Modul „Screening auf Angst und Depression“)
  - PHQ-9 (Modul „Depressivität“)
  - GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Scale-7)