

Im Blickpunkt

Endometriose und Kinderwunsch – was ist wirklich sinnvoll?

L. Söhngen, S. Dieterle

Kinderwunschzentrum Dortmund

Endometriose – Subfertilität – Laparoskopie – Insemination – In-vitro-Fertilisation

gynäkologische praxis 42, 199–207 (2017)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Definition der Endometriose

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige, häufig chronisch-progressive Erkrankung, die durch das Auftreten endometrialer Drüsen- und Stromazellen außerhalb des Cavum uteri gekennzeichnet ist. In absteigender Häufigkeit ihres Vorkommens werden die peritoneale, die ovarielle sowie die tief-infiltrierende oder rektovaginale Endometriose unterschieden [1]. Circa 10–15 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind betroffen [2]. Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe und Subfertilität [3] sind Hauptsymptome der Erkrankung. Dabei korreliert die Ausprägung nicht mit der Symptomatik und Schmerzintensität [4]. Immer noch ist die Zeitdauer vom ersten Auftreten der Symptome bis zur exakten Diagnose durchschnittlich mit 9–10 Jahren sehr hoch [5, 6].

Die genaue zelluläre und molekulare Pathogenese ist bis heute nicht sicher geklärt. Genetische Prädisposition, Umweltfaktoren sowie Immunprozesse sind möglicherweise bei der Entstehung der Erkrankung involviert [7, 8]. Bei Letzteren ist ungeklärt, ob dies erst durch die Ausbildung der Herde hervorgerufen wird oder möglicherweise ursächlich für eine Implantation des ektopen Gewebes ist. Die retrograde Menstruation [9] wird als gängigste Theorie im Besonderen für die Ausbildung einer peritonealen Endometriose angenommen. Eine Umwandlung mesenchymaler Stammzellen (Zölon-Metaplasie) wird als eine Ursache der tief-infiltrierenden Endometriose gesehen. Dabei ist eine Infiltration aller Darmschichten sowie auch der Blase möglich. In seltenen Fällen lassen sich endometriale Zellen pulmonal, zerebral oder in Episiotomie- und Kaiserschnittnarben finden, was vermutlich auf einer hämatogenen Verschleppung beruht. Die Endometriose ist eine an sich benigne Erkrankung, die aber durch ihre Ausdehnung zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen kann und aufwändige und ausgedehnte operative Eingriffe mit sich bringen kann [10], insbesondere bei Befall des Darms.

Aufgrund der bisher nicht gesicherten Pathogenese und nicht einheitlichen Ausprägung besteht

keine Möglichkeit der Prävention, ebenso keine adäquate Behandlungsoption zur vollständigen Heilung [11]. Bekannt ist, dass ekto implantierte Endometriumsherde eine Entzündungsreaktion bewirken und damit Hämangiogenese, Lymphangiogenese [12], Fibrosierung, Adhäsionen, nervale Infiltrationen und Narbenbildung verursachen und folglich Schmerzen und Subfertilität resultieren [13]. Indikationen zur Durchführung einer genauen Diagnostik und folgenden Behandlung sind das Auftreten von Schmerzen, die Organdestruktion, insbesondere von Darm oder Ureter, und/oder die ausbleibende Konzeption [11]. Eine laparoskopische Entfernung und histologische Sicherung der Herde gilt dabei als zentraler Bestandteil [14] und wird empfohlen [11].

■ Endometriose und Subfertilität

Der genaue Zusammenhang der häufigen Koinkidenz von Endometriose und eingeschränkter Fertilität ist unklar [11]. Nach Schätzungen besteht bei 25–30% der subfertilen Frauen eine Endometriose und bei 30–50% der Frauen mit Endometriose eine Subfertilität [13]. Ohne Behandlungen wird eine spontane Schwangerschaftsrate von 2–10% pro Monat bei Patientinnen angegeben [15]. Damit scheint sie deutlich unter der Rate von ca. 15–20% bei gesunden Frauen zu liegen [16]. Erklärungsansätze zur Beeinflussung der Fruchtbarkeit durch die Endometriose sind bei schweren Stadien eine veränderte Beckenanatomie, vernarbte Tuben, hormonelle, immunmodulatorische und ovulatorische Dysregulationen, sowie einer dadurch bedingten, gestörten zellvermittelten Endometriumfunktion mit einer reduzierten zytotoxischen Wirkung gegenüber autologen Endometriumzellen und einer reduzierten NK-Zell-Aktivität. Implantationsraten sind bei Embryonen von an Endometriose erkrankten Frauen signifikant niedriger als bei Embryonen von Frauen ohne Endometriose [17].

■ Diagnostische Optionen

Aufgrund der Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von Endometriose und Subfertilität ist

eine adäquate Diagnostik- und Therapiestrategie obligat. Insbesondere bei dem Verdacht auf eine schwere Form der Endometriose ist eine Vorstellung in einem zertifizierten Endometriose-Zentrum zu empfehlen.

Eine ausführliche Anamnese sowie die sorgfältige gynäkologische Untersuchung sind zur ersten Diagnosefindung hilfreich. Dabei sind neben der SpekulumEinstellung zur Detektion vaginaler oder zervikaler Herde, vor allem die bimanuelle vaginal-rektale Palpation zur Feststellung von Verhärtungen, derben Knoten, einer Uterusfixation und schmerzhaften Ligamenta sacrouterinae sowie der transvaginale oder transrektale Ultraschall zur Darstellung von Endometriomen, des Darmbefalls oder der Blase von Bedeutung [11, 13]. Durch erfahrene Untersucher erfährt die transvaginale Ultraschalluntersuchung bei der Identifizierung der Ovarendometriose eine Sensitivität von 84–100% sowie eine Spezifität von 90–100% [18]. Bei tief infiltrierender Endometriose kann eine MRT-Untersuchung hilfreich sein. Der Goldstandard zur Sicherung der Diagnose ist die bereits erwähnte laparoskopische Resektion und histologische Analyse der Herde. Nach den Leitlinien der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) kann eine Peritoneal-Endometriose auch rein visuell bestätigt werden, wenn die Histologie die Diagnose nicht bestätigen konnte. Ovarialendometriome müssen histologisch bestätigt werden [19].

Visuell werden die ektopen Herde intraoperativ nach ihrer Ausdehnung anhand eines revidierten Punktesystems der American Society for Reproductive Medicine [20] auf Grundlage des revised American Fertility Society Score (rAFS) (1985) eingeteilt. Dabei existieren 4 verschiedene Grade, I (minimal), II (leicht), III (mäßig) und IV (schwer). Um die Ausprägung der tief-infiltrierenden Endometriose und ihrer retroperitonealen Ausdehnung mit einzubeziehen, wurde die Einteilung um den ENZIAN-Score erweitert [21]. Laborchemische Untersuchungen, wie CA-125, werden nicht empfohlen. Die Analyse von Adhäsionsmarkern, Angiogenesefaktoren und Inflammationsmarkern sind Ziele zahlreicher Studien,

können aber zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht im klinischen Alltag eingesetzt werden.

■ **Behandlung der Endometriose bei Kinderwunsch**

Bei der Behandlung von Endometriosepatientinnen mit Kinderwunsch sind zunächst die Kinderwunschdauer, das Alter der Patientin, die ovarielle Reserve, die Tubenpassage und die Samenqualität zu berücksichtigen. Beim Vorliegen von Unterleibsschmerzen, Hydrosalpingen oder Endometriomen größer als 4 cm ist eine operative Behandlung vor einer assistierten Reproduktion indiziert [13, 22]. Nach Entfernung peritonealer Endometrioseherde und folgender assistierter Reproduktion konnte eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate von bis zu 37,4% in den ersten 2 Jahren nach alleiniger operativer Sanierung, auf 41% nach 2 Jahren und 56,1% nach 5 Jahren mit zusätzlicher Kinderwunschbehandlung gezeigt werden [23]. Dabei ließ sich die stärkste Zunahme in den ersten 6 Monaten verzeichnen. Zwei weitere Studien zeigten, dass auch die laparoskopische Sanierung der Herde bei milden Formen der Endometriose die spontane Konzeptionsfähigkeit steigern kann [24, 25]. Entsprechend der ESHRE-Leitlinien sollten Endometriose-Läsionen per operativer Laparoskopie exzidiert oder durch CO₂-Laservaporisation eliminiert werden. Dadurch ergaben sich verbesserte spontane Schwangerschaftsraten im Vergleich zur monopolaren Elektrokoagulation [26]. Ebenso sollte eine Adhäsiolyse erfolgen [27]. Bei milderen Formen der Endometriose (ASRM I-II) führt eine alleinige medikamentöse Behandlung mit GnRH-Analoga und Gestagenen zu keiner Steigerung der Fertilität im Vergleich zu Placebo oder abwartendem Verhalten [28] und sollten nicht angewendet werden [11]. Bei schwereren Formen der Erkrankung, insbesondere auch der tief infiltrierenden Endometriose kommen die langfristige antihormonelle Behandlung mit Gestagenen [29] sowie die chirurgische Intervention zum Einsatz. Letzteres wird bei Patientinnen mit und ohne Kinderwunsch bei einer bestehenden Symptomatik, u. a. einem möglichen Harnleiterstau oder/und einer Darmstenose obligat. Bei fehlen-

der Symptomatik sollte vor Durchführung einer IVF-Behandlung die Ausdehnung der Erkrankung evaluiert werden und mit der Patientin mögliche Vor- und Nachteile eines operativen gegenüber einem konservativen Behandlungskonzepts erörtert werden. Eine generelle Empfehlung zur operativen Sanierung vor IVF zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate bleibt ohne Evidenz [22]. Bei Kinderwunsch ist durch eine operative Intervention und einer Wiederherstellung der Beckenanatomie und Adhäsiolyse die spontane sowie auch die IVF-induzierte Schwangerschaftsrate positiv zu beeinflussen [30]. Gleiches zeigten auch Studien hinsichtlich der Entfernung der Darmendometriose [31]. Tief infiltrierende Endometriose kann die ovarielle Reserve reduzieren sowie zu einer verminderten Anzahl gewonnener Oozyten führen [32]. Kohortenstudien zeigten Spontankonzeptionsraten von 52–68% innerhalb der ersten 3 Jahre nach laparoskopischer Sanierung von Endometriose der Stadien III/IV nach ASRM [33, 34] im Vergleich zu einer Rate von 0% bei abwartendem Verhalten in einem Beobachtungszeitraum von 25 Monaten [35]. Diese Ergebnisse können eine chirurgische Intervention unterstützen. Zudem existieren neuere Vermutungen, dass eine belassene tief infiltrierende Endometriose im Rahmen der Schwangerschaft exazerbieren und durch Dezidualisierungsprozesse zu Organbeeinträchtigungen führen kann [36]. Falls initial IVF-Behandlungen durchgeführt wurden, sollte bei wiederholtem IVF-Versagen eine operative Sanierung erfolgen [37]. Berlanda et al. 2016 [29] weisen darauf hin, dass bei tief infiltrierender Endometriose und Kinderwunsch der Entschluss zur In-vitro-Fertilisation (IVF) großzügig in Betracht gezogen werden sollte. Eine zeitweise Unterbrechung der antihormonellen Therapie, zur Realisierung der IVF mit einer annehmbaren Lebensqualität und durchaus verbesserten Schwangerschaftsrate, erscheint als eine adäquate Behandlungsoption [38].

Die Behandlung von Endometriomen erfährt bis heute keine einheitliche Empfehlung und stellt eine große Herausforderung dar. Eine systematische Entfernung symptomloser Endometriome bei Frauen mit Kinderwunsch und/oder vor Durchführung einer IVF kann aufgrund unzureichen-

der Evidenz nicht empfohlen werden [39, 40]. Im Hinblick auf die spontane Konzeptionsrate konnten verschiedene Studien jedoch zeigen, dass nach operativer Sanierung der Endometriome durchschnittliche Schwangerschaftsraten von bis zu 50% zu verzeichnen waren [41]. Mit nachfolgender In-vitro-Fertilisation konnten Schwangerschaftsraten bis zu 61% nach 2 Zyklen erreicht werden. Ebenso ist eine Entfernung der Endometriome bei Beschwerden indiziert. Die Vor- und Nachteile eines operativen Vorgehens im Vergleich mit einem konservativen Management müssen mit der Patientin gemeinsam abgewogen und individuell entschieden werden. Einer operativen Endometriom-Entfernung steht die Destruktion von gesundem Ovargewebe entgegen und kann die ovarielle Reserve einschränken mit einer Verminderung des Anti-Müller-Hormons (AMH) [42], sowie zu einer signifikant reduzierten Schwangerschafts- und Lebendgeburt率 im Vergleich zu Frauen mit idiopathisch eingeschränkter ovarieller Reserve führen [43]. Dies muss besonders bei bilateralen und Rezidiv-Endometriomen bedacht werden [44]. Filippi et al. [45] konnten zeigen, dass das Vorhandensein von Endometriomen die Befruchtungsraten sowie den Entwicklungsprozess der Embryonen im Vergleich zu gesunden Ovarien nicht beeinflusst. Dennoch müssen bei konservativem Vorgehen ebenso seltene Komplikationen wie die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms [46], eines Ovarialabszesses, eine Punktion des Endometrioms im Rahmen der Follikelpunktion sowie eine Kontamination der Oozyten durch die teilweise oozytentoxische Zystenflüssigkeit [47] bedacht und kommuniziert werden. Eine Kontamination kann mit einer reduzierten Schwangerschaftsraten einhergehen [48]. Eine Antibiotika-Prophylaxe sollte verabreicht werden. In die Entscheidung zur operativen Sanierung eines Endometrioms sollten das Alter der Frau, vorausgegangene Operationen, Beschwerden, die ovarielle Reserve sowie das ovarielle Ansprechen einer vorausgegangenen In-vitro-Fertilisation und die Größenausdehnung mit einbezogen werden [49]. So konnten Coccia et al. [39] zeigen, dass das Vorhandensein von Endometriomen mit einer Größe von über 3 cm mit einer reduzierten Follikel- und Eizellanzahl korrelieren im Vergleich zu gesun-

den Ovarien. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Reproduktion und Embryologie empfehlen eine operative Exzision ab einer Größenausdehnung von ≥ 4 cm zur histologischen Sicherung, zur Reduzierung des Infektionsrisikos während oder nach der Follikelpunktion, zur besseren Erreichbarkeit der Follikel sowie zu einem möglicherweise besseren Ansprechen der hormonellen Stimulationsbehandlung [19, 22]. Dabei wird eine vollständige Ausschälung des Zystenbalges empfohlen und keine Drainage oder Elektrokoagulation. Dadurch ergab sich eine verbesserte Spontankonzeptionsrate im Vergleich zur alleinigen Koagulation und Fensterung [50]. Auch eine Kryokonservierung von Oozyten nach hormoneller Stimulation (oder von Ovargewebe) kann bei jüngeren Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch und der Sorge vor fortschreitendem ovariellen Funktionsverlust besprochen werden [51].

Bei einem rezidivierenden Auftreten der Erkrankung wird die assistierte Reproduktion einer erneuten operativen Sanierung im Hinblick auf die Schwangerschaftsraten vorgezogen [52]. Zur Entscheidungsfindung, ob ggfs. ein erneutes operatives Vorgehen erfolgen sollte, sind der Tubenzustand, das Alter der Patientin, die Dauer der Sterilität, die Ausprägung und Symptomatik der Endometriose sowie der Wunsch der Patientin mit einzubeziehen [53]. Sofern das Anstreben einer Spontankonzeption gewünscht ist, wird postoperativ keine Behandlung mit GnRH-Analoga empfohlen, da diese die spontane Konzeptionsfähigkeit bei Kinderwunsch-Patientinnen nicht steigern konnten [11]. Vor Durchführung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen im Rahmen der In-vitro-Fertilisation mit oder ohne intrazytoplasmatische Spermieninjektion, führt eine ultralange GnRH-Analoga-Vorbehandlung (3–6 Monate) nach operativer Sanierung, unabhängig vom Endometriose-Stadium, zu signifikant verbesserten Schwangerschaftsraten [54].

Alternative Behandlungsansätze, supplementäre Therapien und spezielle Ernährungskomponenten sind ohne Evidenz in der Verbesserung der Fertilität [55], können jedoch subjektiv einen positiven Einfluss für die Patientinnen haben.

■ Techniken der assistierten Reproduktion

Intrauterine Insemination

Die intrauterine Insemination (IUI) kann zu einer Steigerung der Schwangerschaftsrate bei milderer Stadien der Endometriose führen [11] und kann in den ersten 6 Monaten nach chirurgischer Sanierung angewandt werden [56].

In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Bei ausbleibender Schwangerschaft sollte die Entscheidung zur Durchführung der In-vitro-Fertilisation (IVF) bei Endometriose-Patientinnen insbesondere unter Berücksichtigung der Dauer der Sterilität, des Alters, des Tubenzustands, der Symptomatik, des Zustands nach operativer Sanierung, des andrologischen Faktors sowie des Wunsches der Patientin getroffen werden. Generell ist zu vermerken [57], dass umso fortgeschrittener das Lebensalter der Patientin, ≥ 32 Jahre, und die Ausprägung der Erkrankung sind, umso früher sollte die extrakorporale Befruchtung angeraten werden. Ein Wiederauftreten der Erkrankung durch die ovarielle Stimulationsbehandlung im Rahmen der IVF wurde nicht beobachtet [58]. Zum Erfolg der In-vitro-Fertilisation im Hinblick auf die Schwangerschaftsrate existieren uneinheitliche Daten.

Nachdem zunächst Barnhart et al. [59] in einer Zusammenfassung verschiedener Studien zeigten, dass Endometriose-Patientinnen von der IVF mit einer bis zu 50% reduzierten Schwangerschaftsrate weniger profitieren im Vergleich zu Patientinnen mit einer Tubenpathologie oder anderen Indikationen für eine IVF, konnten Ergebnisse einer Studie von Opoien et al. [60] mit 2.245 eingeschlossenen Patientinnen, dies nicht bestätigen. Dabei ergaben sich bei Endometriose-Patientinnen und Patientinnen mit anderen Indikationen für eine IVF-Behandlung nach gleicher Anzahl von IVF-Zyklen eine vergleichbare Schwangerschaftsrate und Lebendgeburt rate (60% nach 5 IVF-Behandlungen).

Unterschiede zeigten sich bei Patientinnen mit Endometriose-Stadien I und II nach ASRM im Hinblick auf eine niedrigere Fertilisierungsrate, möglicherweise aufgrund einer durch die Endometriose verschlechterten Oozyten-Qualität. Patientinnen mit den Stadien III und IV benötigten mehr FSH bei einer geringeren Anzahl gewonnener Oozyten verglichen mit Patientinnen mit einer Tubenpathologie. Lediglich die Behandlung von Patientinnen mit Endometriomen ergab signifikant niedrigere Schwangerschafts- und Lebendgeburt rates und erforderte höhere FSH-Dosen. Eine Metaanalyse von Hamdan et al. [61] konnte ebenfalls eine vergleichbare Lebendgeburt rate bei IVF-Patientinnen ohne Endometriose, verglichen mit IVF-Patientinnen mit Endometriose-Stadien I und II nach ASRM zeigen. Fortgeschrittenere Stadien (ASRM III und IV) waren demgegenüber jedoch mit einer um 30% reduzierten Lebendgeburt rates sowie einer um 40% reduzierten Schwangerschaftsrate im Vergleich zu Patientinnen ohne Endometriose behaftet. Stimulationsprotokolle können GnRH-Agonisten sowie GnRH-Antagonisten beinhalten. Beide zeigen sich gleichsam effektiv bei minimaler und milder Endometriose mit vergleichbaren Zahlen gewonnener Oozyten [62]. Aufgrund einer potenziell verschlechterten Oozytenqualität bei Endometriose-Patientinnen und daraus resultierenden möglichen erniedrigten Fertilisierungsraten nach reiner IVF-Behandlung und Normozoospermie, kann durch eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion die Befruchtungsrate verbessert werden [63].

■ Fazit für die Praxis

Endometriose bei Kinderwunsch erfordert eine adäquate Diagnostik und Behandlung. Zur Sicherung der Diagnose und Verbesserung der Konzeptionsfähigkeit sowie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung kann ein operatives Vorgehen sinnvoll sein. Eine In-vitro-Fertilisation ist insbesondere bei zunehmender Kinderwunschdauer, vorangeschrittenem Lebensalter der Frau sowie bei höhergradigen Stadien der Erkrankung großzügig zu empfehlen.

■ Zusammenfassung

Aufgrund der häufigen Koinzidenz von Endometriose und Subfertilität ist eine adäquate Diagnostik und Behandlung obligat. Die Entscheidung zum primär operativen Vorgehen, abwartendem Verhalten oder auch zur initial assistierten Reproduktion muss individuell mit der Patientin unter Berücksichtigung der Kinderwunschdauer, des Alters, der Ausprägung und Symptomatik der Erkrankung, der andrologischen Fertilität sowie des Wunsches der Patientin getroffen werden. Eine einheitliche Empfehlung zur operativen Sanierung vor Anstreben einer Spontankonzeption oder reproduktiver Maßnahmen, insbesondere bei ovarieller oder tief infiltrierender Endometriose, existiert nicht. Jedoch ist die laparoskopische Exzision oder Ablation peritonealer Herde mit histologischem Nachweis anerkannt und kann im Hinblick auf eine verbesserte Schwangerschaftsrate, unter Abwägung individueller Risiken, empfohlen werden. Bei ausbleibender Spontankonzeption innerhalb der ersten 6–12 Monate nach Diagnosesicherung stellt die In-vitro-Fertilisation eine Behandlungsoption dar. Die Indikation zur IVF-Behandlung sollte insbesondere bei fortgeschrittenem Lebensalter und höhergradigen Stadien der Erkrankung großzügig gestellt werden.

Söhngen L, Dieterle S:
Endometriosis and infertility –
therapeutic options

Summary: The presence of endometriosis is often associated with subfertility. Therefore an adequate diagnostic and treatment are required. There is no homogeneous recommendation existing, concerning an initial operative management before attempting to conceive spontaneously or before realizing assisted reproductive interventions. Time course of wishing to get pregnant, age, symptoms and male factor are parameters influencing therapeutic decision. Laparoscopic excision and ablation of peritoneal endometriosis tissue with histological verification is accepted to improve pregnancy rate. In the absence of spontaneous pregnancy in between the first 6–12 months after surgery, IVF represents a therapeutic option. Particularly in more severe stages of the disease or increasing age of women it should be performed broadly.

Keywords: endometriosis – subfertility – laparoscopy – insemination – in vitro fertilisation

Literatur

1. Donnez J, Nisolle M. Advanced laparoscopic surgery for the removal of rectovaginal septum endometriotic or adenomyotic nodules. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9: 769–774.
2. Hey-Cunningham AJ, Peters KM, Zavallos HB, Berbic M, Markham R, Fraser IS. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5: 1033–1056.
3. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96: 366–373.e8.
4. Gruppo Italiano per lo Studio dell’Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 2001; 16: 2668–2671.

5. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 2389–2398.
6. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012; 27: 3412–3416.
7. Carvalho LF, Samadder AN, Agarwal A, Fernandes LF, Abrão MS. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1033–1040.
8. Jensen JR, Coddington CC 3rd. Evolving spectrum: the pathogenesis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 379–388.
9. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 1927; 3: 93–110.43.
10. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, et al. 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.
11. 015/045 - S2k-Leitlinien: Diagnostik und Therapie der Endometriose, 08/2013
12. Söhngen L, Schmidt M, Wimberger P, Kimmig R, Grümmer R. Additional B-cell deficiency does not affect growth and angiogenesis of ectopic human endometrium in T-cell-deficient endometriosis mouse models during long-term culture. *J Reprod Immunol* 2014; 106: 50–57.
13. Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G (Hrsg.). *Reproduktionsmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
14. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1407–1411; discussion 1411–1413.
15. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963–970.
16. Chandra M, Shapiro SJ, Gordon LA. Laparoscopic cholecystectomy in the first trimester of pregnancy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4: 68–69.
17. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725–729.
18. Somigliana E, Vercellini P, Viganò P, Benaglia L, Crosignani PG, Fedele L. Non-invasive diagnosis of endometriosis: the goal or own goal? *Hum Reprod* 2010; 25: 1863–1868.
19. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–2704.
20. No authors listed. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817–821.
21. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127: 275–281.
22. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–412.
23. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility Surgery and ART: An integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 54–59.
24. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217–222.
25. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell’Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332–1334.
26. Chang FH, Chou HH, Soong YK, Chang MY, Lee CL, Lai YM. Efficacy of isotopic 13C02 laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 219–223.
27. Schleedoorn MJ, Nelen WL, Dunselman GA, Vermeulen N; EndoKey Group. Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals. *Hum Reprod* 2016; 31: 1208–1218.
28. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000155. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000155.
29. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 21–30.
30. 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. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 174–180. Erratum in: *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 663.
31. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod* 2009; 24: 1619–1625.

32. Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 878–884.
33. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril* 1989; 51: 237–240.
34. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006; 21: 2679–2685.
35. Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985; 44: 35–41.
36. Setúbal A, Sidiropoulou Z, Torgal M, Casal E, Lourenço C, Koninckx P. Bowel complications of deep endometriosis during pregnancy or in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2014; 101: 442–446.
37. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 329–339.
38. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril* 2015; 104: 764–770.
39. Coccia ME, Rizzello F, Barone S, Pinelli S, Rapalini E, Parri C, et al. Is there a critical endometrioma size associated with reduced ovarian responsiveness in assisted reproduction techniques? *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 259–266.
40. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009; 24: 496–501.
41. Donnez J, Pirard C, Smets M, Jadoul P, Squifflet J. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 329–348.
42. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012; 98: 1531–1538.
43. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 2015; 30: 840–847.
44. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod* 2008; 23: 1526–1530.
45. Filippi F, Benaglia L, Paffoni A, Restelli L, Vercellini P, Somigliana E, Fedele L. Ovarian endometriomas and oocyte quality: insights from in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014; 101: 988–993.e1.
46. Matalliotakis I, Mahutte NG, Koukoura O, Arici A. Endometriosis associated with Stage IA clear cell ovarian carcinoma in a woman with IVF-ET treatments in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 184–186.
47. Devine PJ, Perreault SD, Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biol Reprod* 2012; 86: 27.
48. Benaglia L, Cardellicchio L, Guarneri C, Paffoni A, Restelli L, Somigliana E, Fedele L. IVF outcome in women with accidental contamination of follicular fluid with endometrioma content. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 130–134.
49. Ruiz-Flores FJ, Garcia-Velasco JA. Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 136–140.
50. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004992.
51. Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JY, Levin D, Tan SL. Fertility preservation for young women with rectal cancer—a combined approach from one referral center. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1111–1115.
52. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996; 65: 791–795.
53. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010; 94: 1609–1615.
54. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004635.
55. Zhou J, Qu F. Treating gynaecological disorders with traditional Chinese medicine: a review. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2009; 6: 494–517.
56. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D’Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; 86: 566–571.
57. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1996; 66: 974–979.

58. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod* 2011; 26: 2368–2372.
59. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148–1155.
60. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2012; 97: 912–918.
61. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 79–88.
62. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007; 88: 832–839.
63. Komsky-Elbaz A, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Kasterstein E, Komarovskiy D, et al. Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes from couples with endometriosis and normozoospermic semen. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 251–257.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrages kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestand.



Dr. Linda Söhngen
Kinderwunschzentrum Dortmund
Olpe 19
44135 Dortmund

soehngen@kinderwunschzentrum.org