

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Adenomyose und tief infiltrierende Endometriose als
Risikofaktoren in der Geburtsmedizin

systematischer Review und retrospektive Fall-Kontroll-Studie

*Adenomyosis and deep-Infiltrating endometriosis as risk-factors
for obstetric complications*

systematic review and retrospective case-control-study

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Ortlieb

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abstract.....	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Begriffserklärung: Endometriose, Adenomyose und tief infiltrierende Endometriose.....	9
1.2 Epidemiologie.....	9
1.3 Pathophysiologie der Endometriose.....	10
1.4 Klassifikation.....	12
1.5 Klinik.....	13
1.6 Diagnostik.....	15
1.7 Endometriose und Schwangerschaft.....	16
1.8 Fragestellung.....	19
2 Material und Methoden.....	20
2.1 Methoden der systematischen Literaturanalyse.....	20
2.1.1 Suchstrategie.....	20
2.1.2 Einschlusskriterien für die Literaturanalyse.....	21
2.1.3 Auswahl geeigneter Studien.....	22
2.1.4 Datenextraktion.....	23
2.1.5 Risk of Bias Assessment.....	24
2.2 Methoden der Fall-Kontroll-Studie.....	25
2.2.1 Setting.....	25
2.2.2 Fallpatientinnen.....	25
2.2.2.1 Fragebogen.....	27
2.2.2.2 Telefonische Befragung.....	28
2.2.3 Kontrollpatientinnen.....	29
2.2.4 Endpunkte.....	31
2.2.5 Datenschutz.....	33
2.2.6 Statistische Analyse.....	34
2.2.7 Gutes wissenschaftliches Arbeiten.....	34
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse.....	35
3.1.1 Literatursuche.....	35
3.1.2 Risk of Bias Assessment.....	35
3.1.3 Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse zu Adenomyose.....	36
3.1.3.1 Frühgeburt.....	39
3.1.3.2 Geburtsmodus.....	39
3.1.3.3 Sekundäre Outcomes.....	40
3.1.4 Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse zu tief infiltrierender Endometriose.....	45
3.1.4.1 Frühgeburt.....	47
3.1.4.2 Geburtsmodus.....	47
3.1.4.3 Sekundäre Outcomes.....	48
3.2 Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie.....	52
3.2.1 Rekrutierung der Fallpatientinnen.....	52

3.2.2 Auswahl der Kontrollpatientinnen.....	56
3.2.3 Primäre Endpunkte.....	58
3.2.3.1 Frühgeburt.....	58
3.2.3.2 Geburtsmodus.....	60
3.2.4 Sekundäre Endpunkte.....	61
3.2.4.1 Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft.....	62
3.2.4.2 Kindliches Outcome.....	64
3.2.4.3 Seltene schwere Komplikationen in der Schwangerschaft.....	66
3.2.4.4 Subjektiven Patientinnenperspektive auf Schwangerschaft bei Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose.....	66
3.3 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	71
4 Diskussion.....	72
4.1 Archimetrose als gemeinsame Grunderkrankung der Adenomyose und tief infiltrierenden Endometriose.....	72
4.2 Frühgeburt.....	73
4.3 Kaiserschnitt.....	76
4.4 sekundäre Outcomes.....	81
4.4.1 Plazentainsertionsstörungen.....	81
4.4.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen.....	82
4.4.3 Weitere Komplikationen in der Schwangerschaft.....	83
4.4.4 Kindliches Outcome.....	83
4.4.5 Subjektive Patientinnenperspektive auf Schwangerschaft bei Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose.....	84
4.5 Limitationen.....	85
4.5.1 Limitationen der systematischen Literaturanalyse.....	85
4.5.1.1 Qualität und Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien.....	85
4.5.1.2 Methodik in dieser Arbeit.....	87
4.5.2 Limitationen der Fall-Kontroll-Studie.....	88
4.5.2.1 Fallzahl.....	88
4.5.2.2 Retrospektive Datenerhebung.....	89
4.5.2.3 Vergleichbarkeit von Fällen und Kontrollen.....	90
4.6 Schlussfolgerungen.....	91
Literaturverzeichnis.....	93
Anhang 1: PRISMA 2009 Checklist.....	102
Anhang 2: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies.....	105
Anhang 3: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case Control Studies.....	107
Anhang 4: STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of case-control studies.....	109
Anhang 5: Fragebogen.....	111
Eidesstattliche Versicherung.....	115
Lebenslauf.....	116
Danksagung.....	117
Bescheinigung Statistik.....	118

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
95% CI	95% Konfidenzintervall
AM	Adenomyose
CVK	Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum
DIE	Tief infiltrierende Endometriose
EM	Endometriose
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In vitro Fertilisation
LBW	Low Birth Weight
NRFS	Non-Reassuring Fetal Status
OE	Ovarielle Endometriose
OR	Odds-Ratio
PPROM	Verfrühter vorzeitiger Blasensprung
rASRM	Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
SUP	Superfizielle peritoneale Endometriose
VLBW	Very Low Birth Weight

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für die Literaturanalyse nach dem PICOS-Schema ⁴⁷	21
Tabelle 2: Endpunkte der Literaturanalyse.....	23
Tabelle 3: Bei der Datenextraktion berücksichtigte Confounder.....	24
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Fallpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie.....	26
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für Kontrollpatientinnen in der Fall-Kontroll-Studie.....	31
Tabelle 6: Primäre Endpunkte der Fall-Kontroll-Studie.....	31
Tabelle 7: Sekundäre Endpunkte der Fall-Kontroll-Studie.....	32
Tabelle 8: Reviews und Metaanalysen zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose.....	37
Tabelle 9: Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose.....	38
Tabelle 10: Ergebnisse aus Metaanalysen zu Frühgeburt bei Patientinnen mit Adenomyose.....	39
Tabelle 11: Ergebnisse aus Metaanalysen zu Präeklampsie bei Patientinnen mit Adenomyose...	41
Tabelle 12: Ergebnisse aus Metaanalysen zur Mangelgeburt bei Patientinnen mit Adenomyose.....	41
Tabelle 13: Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose.....	42
Tabelle 14: Reviews zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose.....	45
Tabelle 15: Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose.....	46
Tabelle 16: Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose.....	50
Tabelle 17: Demographische Eigenschaften der Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose.....	53
Tabelle 18: Ausprägung der Endometriose der Fallpatientinnen.....	56
Tabelle 19: Ergebnis des Matchings zu Alter (+/- zwei Jahre) und Konzeptionsmodus.....	58
Tabelle 20: Frühgeburt bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose.....	59
Tabelle 21: Adjustierung der p-Werte für die primären Endpunkte nach Bonferroni-Holm.....	59
Tabelle 22: Kaiserschnitt bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose.....	60
Tabelle 23: Indikationen für einen Kaiserschnitt bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose und Kontrollen ohne Endometriose.....	61
Tabelle 24: Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose.....	62
Tabelle 25: Plazentainsertionsstörungen bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose.....	63
Tabelle 26: Outcome der Neugeborenen von Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose.....	65
Tabelle 27: Seltene schwere Komplikationen in der Schwangerschaft bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose.....	66
Tabelle 28: Antworten der Fallpatientinnen mit DIE auf Fragen zur Beratung zu Schwangerschaft bei Endometriose.....	67

Tabelle 29: Bedeutung der Endometriose bzw. Adenomyose für die Familienplanung der Fallpatientinnen.....	68
Tabelle 30: Angaben der Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose zu endometriosebedingten Symptomen während und nach der Schwangerschaft.....	70
Tabelle 31: Auswertung der Freitextantworten der eingeschlossenen Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose auf die Frage "Was hätten Sie sich zusätzlich an Beratung zum Thema Schwangerschaft bei Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose gewünscht?".....	70
Tabelle 32: Zusammenfassung der Hauptergebnisse der systematischen Literaturanalyse und der Fall-Kontroll-Studie zu geburtsmedizinischen Komplikationen bei Patientinnen mit Adenomyose bzw. tief infiltrierender Endometriose.....	71
Tabelle 33: Vergleich der Ergebnisse mit den Zahlen aus der Bundesauswertung Geburtshilfe 2019 des deutschen Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen.....	75
Tabelle 34: Robson Classification Report Table für Fallpatientinnen mit DIE, Kontrollen ohne EM und Krankenhausgeburten 2019 in Deutschland entsprechend der Bundesauswertung Geburtshilfe des IQTIG (IQTIG-Zahlen auf korrespondierende Gruppen reduziert) ⁹³	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Diagramm ⁴⁶	36
Abbildung 2: Rekrutierung der Fallpatientinnen.....	52
Abbildung 3: Alter der Fallpatientinnen bei Erstdiagnose Endometriose bzw. Adenomyose.....	54
Abbildung 4: Alter der Fallpatientinnen bei Ende der Indexschwangerschaft.....	54
Abbildung 5: Klassifikation der Endometriose der Fallpatientinnen nach rASRM.....	54
Abbildung 6: Zahl der Schwangerschaften der Fallpatientinnen.....	54
Abbildung 7: Zahl der Geburten der Fallpatientinnen.....	54
Abbildung 8: Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose der Fallpatientinnen nach ENZIAN	55
Abbildung 9: Auswahl der Kontrollen.....	57

Abstract

Hintergrund: Bis zu 10% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter leiden unter Endometriose (EM). Die deutschen Mutterschaftsrichtlinien stufen Schwangerschaften bei EM-Patientinnen bisher nicht als Risikoschwangerschaften ein. Insbesondere die Ausprägungen Adenomyose (AM) und tief infiltrierende Endometriose (DIE) werden jedoch als Risikofaktoren für geburtsmedizinische Komplikationen diskutiert.

Methoden: In einer systematischen Literaturanalyse wurden die bestehenden Erkenntnisse zu AM und DIE als Risikofaktoren für geburtsmedizinische Komplikationen zusammengefasst. In einer fragebogenbasierten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden primipare Einlingsschwangerschaften bei Patientinnen mit DIE in Deutschland mit Kontrollen ohne EM verglichen. Fälle und Kontrollen waren zu Konzeptionsmodus und mütterlichem Alter gematcht. Primäre Endpunkte waren Frühgeburt und eine Geburt per Kaiserschnitt. Sekundäre Endpunkte waren Komplikationen in der Schwangerschaft und kindliches Outcome. Zudem wurden die Patientinnen zu Beratung und Betreuung bezüglich Schwangerschaft bei AM/DIE befragt.

Ergebnisse: Die systematische Literaturanalyse ergab, dass es bei Schwangeren mit AM und DIE vermehrt zur Frühgeburt, einer Geburt per Kaiserschnitt und Plazentainsertionsstörungen kommt. AM war zudem mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, verfrühtem vorzeitigem Blasensprung und einem erniedrigten Geburtsgewicht assoziiert. Dabei adjustierten viele der Studien nicht für wichtige Confounder wie Mehrlingsschwangerschaften, Parität, Konzeptionsmodus und mütterliches Alter.

In die Fall-Kontroll-Studie wurden 41 Fallpatientinnen mit DIE entsprechend ENZIAN A, B, C oder FI und 164 Kontrollen eingeschlossen. Bei 12,2% der Fallpatientinnen und bei 6,7% der Kontrollen kam es zu einer Frühgeburt. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (OR: 1,932; 95% CI 0,632-5,907). Die Kaiserschnitttrate war in beiden Gruppen vergleichbar und entsprach der allgemeinen Kaiserschnitttrate in Deutschland von etwa einem Drittel (OR: 1,117; 95% CI 0,541-2,305). Bei den Fall-Patientinnen trat signifikant häufiger eine Plazenta previa auf als bei den Kontrollen (OR: 8,757; 95% CI 1,545-49,614). Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich weiterer Komplikationen in der Schwangerschaft und kindlichem Outcome.

In der Patientinnenbefragung gaben über die Hälfte der Fallpatientinnen mit DIE einen ungedeckten Beratungsbedarf zu Schwangerschaft bei AM/DIE an.

Schlussfolgerungen: Schwangere mit AM/DIE stellen eine eigenständige Risikogruppe mit besonderem Beratungs- und Betreuungsbedarf dar. Prospektive Studien mit größeren Fallzahlen und geeigneter Adjustierung für wichtige Confounder sind notwendig.

English Abstract

Background: Up to 10% of women of reproductive age suffer from endometriosis (EM). The German Maternity Guidelines (Mutterschaftsrichtlinien) do not yet classify pregnancies in EM patients as high-risk pregnancies. In particular, adenomyosis (AM) and deep-infiltrating endometriosis (DIE) are discussed as risk factors for obstetric complications, however.

Methods: The existing literature on AM and DIE as risk factors for obstetric complications was summarized in a systematic review. Primiparous singleton pregnancies in patients with DIE in Germany were compared with controls without EM in a questionnaire-based retrospective case-control study. Cases and controls were matched by mode of conception and maternal age. The primary endpoints analysed were premature birth and birth by caesarean section. Secondary endpoints were pregnancy complications and neonatal outcome. In addition, the patients were asked about their experiences with counselling and medical care during pregnancies complicated by AM/DIE.

Results: The systematic review showed an increased risk of preterm birth, birth by caesarean section and placenta previa in pregnant women with AM and DIE. AM was also associated with hypertensive disorders in pregnancy, preterm premature rupture of membranes and a lower birth weight. Many studies did not adjust for important confounders such as multiple pregnancies, parity, mode of conception and maternal age.

41 cases with DIE (ENZIAN A, B, C or FI) and 164 controls were included in the case-control study. 12.2% of the cases and 6.7% of the controls delivered prematurely. This difference was not statistically significant (OR: 1.932; 95% CI 0.632-5.907). The caesarean section rate in both groups was about one third (OR: 1.117; 95% CI 0.541-2.305). This is comparable to the general caesarean section rate in the German population. Placenta previa was significantly more common in case patients than in controls (OR: 8.757; 95% CI 1.545-49.614). The two groups did not notably differ in terms of further complications during pregnancy or adverse neonatal outcomes. More than half of the case patients with DIE reported an unmet need for counselling on pregnancy complicated by AM/DIE.

Conclusions: Pregnant women with AM/DIE represent an independent risk group with a particular need for counselling and obstetric care. Prospective studies with larger numbers of cases and adequate adjustment for important confounding factors are necessary.

1 Einleitung

1.1 Begriffserklärung: Endometriose, Adenomyose und tief infiltrierende Endometriose

Bei Endometriose (EM) treten Drüsen, Stromazellen und glatte Muskulatur, die physiologischerweise das basale Endometrium bilden, außerhalb der Gebärmutterhöhle auf¹. Typische Lokalisationen für Endometrioseherde sind Ovarien (*ovarian endometriosis*; OE) und das Peritoneum im gesamten Bauchraum (*superficial peritoneal endometriosis*, SUP). Auch Portio, Scheide, Darm, ableitende Harnwege und Organe außerhalb des Bauchraums können betroffen sein².

Das Einwachsen der Strukturen des basalen Endometriums in tiefere Schichten der Uterus- oder Tubenmuskulatur wird als Adenomyose (AM) bezeichnet. Die AM stellt eine Form der EM im Sinne einer *Endometriosis genitalis interna* dar. Das Myometrium kann fokal oder diffus durch AM verändert sein³.

Analog zu einer Infiltration des Myometriums, also der tiefer liegenden Strukturen des Uterus, durch basales Endometrium können Endometrioseherde auch an anderen Lokalisationen tief in Organstrukturen einwachsen. Man spricht dann von tief infiltrierender Endometriose bzw. englisch *deep infiltrating endometriosis* (DIE)⁴.

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der EM wird mit bis zu 10% bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter angegeben^{5,6}. Jährlich werden ca. 40 000 Patientinnen in Deutschland wegen einer EM stationär behandelt, die in über 80% der Fälle zwischen 15 und 45 Jahre alt sind⁵. Auch postmenopausal können endometriosebedingte Beschwerden weiterbestehen⁵. Fälle von EM bei jungen Frauen vor der Menarche und bei Männern sind in der Literatur beschrieben⁴.

Angaben zur Prävalenz der AM variieren zwischen 5% und 70% je nach Studienpopulation. Sie beziehen sich häufig auf die Auswertung histologischer Diagnosen nach Hysterektomie⁷. Hyper- und Dysmenorrhoe durch AM stellen eine häufige Indikation für eine Hysterektomie dar und AM-Patientinnen sind unter Frauen mit Hysterektomie vermutlich überrepräsentiert. Die Prävalenzen werden darum eventuell überschätzt^{7,8}. Hysterektomien werden in der Regel nur bei

älteren Frauen mit abgeschlossener Familienplanung durchgeführt. Folglich lässt sich die Prävalenz der AM bei Frauen mit Kinderwunsch und Schwangeren aus den vorhandenen Zahlen nicht ableiten⁸. Epidemiologische Daten zur AM für Deutschland, die sich auf sonographische oder magnetresonanztomographische Diagnosen beziehen, fehlen bisher⁷.

Verlässliche Daten zur Prävalenz der DIE in Deutschland liegen derzeit nicht vor⁴.

EM tritt familiär gehäuft auf und Zwillingsstudien weisen auf eine genetische Komponente in der Ätiologie der Erkrankung hin^{9,10}. In genomweiten Assoziationsstudien wurden Polymorphismen identifiziert, die bei EM-Patientinnen gehäuft auftreten¹¹. Es bestehen zudem Hinweise, dass auch epigenetische Prozesse eine Rolle in der Entstehung und Vererbung der EM spielen¹¹. Eine frühe Menarche, kurze Menstruationszyklen und Nulliparität sind positiv mit EM assoziiert⁶. Eine multifaktorielle Genese der EM aus Genetik und Umwelteinflüssen ist zu vermuten.

1.3 Pathophysiologie der Endometriose

Bei Patientinnen mit EM findet sich endometriumartiges Gewebe aus Drüsen, Stromazellen und glatter Muskulatur außerhalb der Gebärmutterhöhle. T.S. Cullen prägte dafür den Begriff der *uteri en miniature*¹². Ein hochspezialisierter, für ein bestimmtes Organ hochspezifischer Gewebetyp tritt an zum Teil weit entfernten Körperstellen auf, an denen er physiologischerweise nicht vorkommt. Eine zentrale Frage zur Pathophysiologie der EM lässt sich also vereinfacht zusammenfassen: Wie kommen die *uteri en miniature* ins Peritoneum? Drei besonders prominente Modelle zur Beantwortung dieser Frage sind die *Metaplasietheorie*, die *Transplantationstheorie* und das Modell von *Tissue Injury and Repair*:

Die *Metaplasietheorie* wurde vermutlich um 1900 von N.S. Iwanoff und R. Meyer begründet¹³. Sie erklärt die Pathophysiologie der EM durch die Entstehung von endometriumartigem Gewebe *de novo* am Ort der Endometrioseläsionen. Andere Gewebetypen, wie zum Beispiel peritoneale Schleimhaut, wandeln sich demnach im Sinne einer Metaplasie in endometriumartiges Gewebe um.

John A. Sampson erklärte die Pathophysiologie der EM in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts mit der Dissemination vitalen Endometriumgewebes retrograd über die Tuben ins Peritoneum und über das Gefäßsystem des Uterus ins Myometrium und entfernte Organe^{14,15}. Er begründete die sogenannte *Transplantationstheorie*. Im Rahmen der physiologischen

Menstruation werden demnach endometriale Drüsen und Stromazellen mit dem Menstruationsblut an andere Körperstellen *transplantiert*. Über die Tuben kann Menstruationsblut in die Abdominalhöhle gelangen und Kontakt zum Peritoneum erhalten. Dieser Vorgang wird als retrograde Menstruation bezeichnet und kommt auch bei gesunden Frauen vor¹⁶. Sampsons *Transplantationstheorie* lässt unter anderem die folgenden Fragen offen: Warum tritt nicht bei allen Frauen, die retrograd menstruieren, eine EM auf? Wie kommt es zur Implantation und Proliferation vitalen endometriumartigen Gewebes, obwohl Menstruationsblut physiologischerweise aus Blut und avitalem Zelldebris besteht?¹⁷

Das Modell von *Tissue Injury and Repair* von Leyendecker greift beide genannten Erklärungsansätze auf und entwickelt diese weiter^{3,18,19}:

EM ist nach Leyendecker primär eine Erkrankung des Uterus, insbesondere der sogenannten Junktionalzone. Durch eine chronische mechanische Überlastung im Bereich der Junktionalzone kommt es zur chronischen Entzündung, zum Überschießen physiologischer Reparaturmechanismen und damit zur übermäßigen Proliferation des Endometriums³.

Im Myometrium lassen sich zwei Schichten unterscheiden: Das Neomyometrium ist phylogenetisch jünger und entsteht in der Embryonalentwicklung aus den Müller-Gängen¹⁹. Es bildet die äußere, breite und stark vaskularisierte Schicht der Uteruswand und kann weiter in Stratum vasculare und Stratum supravasculare unterteilt werden¹⁹. Das Archimyometrium ist phylogenetisch älter und entsteht in der Embryonalentwicklung wie das Endometrium aus den Wolff-Gängen. Es bildet die innerste Schicht des Myometriums und wird auch als Stratum subvasculare oder submucosum bezeichnet¹⁹. Am Übergang zwischen Endometrium und Archimyometrium liegt die Junktionalzone.

Das Myometrium ist physiologischerweise auch außerhalb einer Schwangerschaft dauerhaft aktiv. Das Archimyometrium zeigt eine kontinuierliche Peristaltik, die wohl dem gerichteten Spermientransport in Richtung Tuben dient. Das Neomyometrium kontrahiert zu Beginn jedes Menstruationszyklus und unterstützt den Abfluss des menstruellen Debris aus dem Uterus. Die endometrial-myometriale Junktionalzone ist so einer kontinuierlichen mechanischen Belastung und Ischämie durch die Kompression der versorgenden Blutgefäße ausgesetzt¹⁹.

Bei EM-Patientinnen ist die Kontraktilität des Myometriums im Vergleich zu Patientinnen ohne EM stärker ausgeprägt. Es kommt zur Hyper- und Dysperistaltik des Myometriums mit primärer Dysmenorrhoe und einer chronischen mechanischen Überlastung im Bereich der Junktionalzone.

Die das Endometrium versorgenden Gefäße werden komprimiert. Die Stromazellen und Fibromyoblasten in der Junktionalzone werden mechanisch und ischämisch geschädigt (*Tissue Injury* bzw. Autotraumatisierung)¹⁸⁻²⁰. Die verletzten Zellen schütten Entzündungsmediatoren aus. Es kommt lokal zum Anstieg von Prostaglandinen und zur Aktivierung der Aromatase P450. Katalysiert durch die Aromatase P450 wird lokal vermehrt Estradiol gebildet. Estradiol vermittelt lokal physiologische Reparaturmechanismen. Über den Estrogenrezeptor-β fördert Estradiol die Ausschüttung des Chemokins CXCL12. CXCL12 bindet an den Rezeptor CXCR4 an der Oberfläche von im Blut zirkulierenden mesenchymalen Stammzellen. Diese reichern sich im lokalen Gewebe an. Sie differenzieren zu archimetralen bzw. endometrialen Stammzellen und weiter zu Drüsen, Stromazellen und glatter Muskulatur, um so die geschädigten Zellen zu ersetzen (*Repair*)³.

Durch den chronischen Charakter der mechanischen Belastung in der Junktionalzone bei EM-Patientinnen können die beschriebenen Heilungsprozesse nicht abgeschlossen werden. Es kommt zur chronischen Entzündung, zum Überschießen der Reparaturmechanismen und zur Überproliferation. Die Junktionalzone wird verdickt und in ihrer Anatomie verändert.

Proliferierende Drüsen brechen aus dem Endometrium in Richtung Myometrium aus und breiten sich dort auch nach lateral weiter aus. Das Myometrium wird fokal oder diffus adenomyotisch verändert.

Durch die Entzündung lokal gesteigerte Estradiolspiegel verstärken die Hyper- und Dysperistaltik des Myometriums weiter. Es kommt zu Scherbelastungen im Bereich der Junktionalzone. Aktivierte Stammzellen lösen sich aus dem Endometrium und können über die Tuben in den Peritonealraum gelangen und sich dort ansiedeln. Die Stammzellen differenzieren zu Drüsen-, Stroma- und glatten Muskelzellen und bilden so Endometrioseherde. Insbesondere an Stellen mit gesteigerter mechanischer Belastung kommt es durch die oben beschriebenen Prozesse zur weiteren Entzündung, zur Attraktion mesenchymaler Stammzellen im Rahmen von Reparaturprozessen und zur Proliferation der Endometrioseherde^{3,18,19}.

1.4 Klassifikation

Die verschiedenen Ausprägungen der EM können sowohl nach Lokalisation als auch nach Schweregrad klassifiziert werden.

Die deutschsprachige Literatur klassifiziert EM nach Lokalisation in *Endometriosis genitalis interna* (entsprechend AM), *Endometriosis genitalis externa* (an Tuben, Ovarien, Sakrouterinligamenten und Vagina) und *Endometriosis extragenitalis* (an anderen Körperstellen)⁴.

Es liegen verschiedene laparoskopische Klassifikationssysteme für den Schweregrad einer EM vor. Besonders häufig wird die Klassifikation nach rASRM der American Society of Reproductive Medicine von 1997 angewandt²¹. Anhand eines Punktescores aus Zahl und Lokalisation der Endometrioseläsionen wird der Schweregrad des operativen Befunds in vier Stadien klassifiziert, wobei Stadium I eine leichte und Stadium IV eine schwere EM beschreibt²¹.

Die Klassifikation der DIE erfolgt entsprechend den Empfehlungen der World Endometriosis Society nach ENZIAN²¹. Die Größe der Läsionen wird dabei gesondert für Vagina und Septum rectovaginale (ENZIAN A), Ligamentae sacrouterinae, Parametrien, Beckenwand und Ureteren extrinsisch (ENZIAN B) und Rektum (ENZIAN C) beschrieben. Dabei steht das Stadium 1 jeweils für eine Läsion unter einem Zentimeter Größe, das Stadium 2 für eine Läsion zwischen ein und drei Zentimetern Größe und das Stadium 3 für eine Läsion größer als drei Zentimeter. Eine DIE an anderer Stelle wird getrennt dokumentiert: Adenomyose (ENZIAN FA), Blase (ENZIAN FB), Ureteren intrinsisch (ENZIAN FU), andere Darmlokalisationen (ENZIAN FI) und andere Lokalisationen wie zum Beispiel Zwerchfell oder Lunge (ENZIAN FO)²¹.

1.5 Klinik

Typisches Leitsymptom der EM sind zyklusabhängige Beschwerden. EM-Patientinnen leiden häufig unter ausgeprägter Dysmenorrhoe mit Unterbauch- und Rückenschmerzen während der Regelblutung. Die endometriosebedingte Dysmenorrhoe ist vermutlich Ausdruck der uterinen Hyper- und Dysperistaltik²². Je nach Lokalisation und Tiefe des invasiven Wachstums der AM/EM-Herde kann es zu Schmerzen bei vaginal-penetrativem Sex kommen²³⁻²⁵.

Bei AM-Patientinnen kann die Regelblutung verstärkt oder verlängert sein (Hypermenorrhoe oder Menorrhagie)²⁵. Zyklische Dyschezie und Hämatochezie können auf eine DIE mit Befall des Darms hinweisen²³. Endometriosebedingte zyklusabhängige Beschwerden können bereits vor Beginn der Blutung einsetzen und auch nach Sistieren der Blutung noch einige Tage anhalten²⁴.

Neben der uterinen Hyper- und Dysperistaltik gibt es weitere Erklärungsmodelle für die Schmerzsymptomatik bei EM. In Endometrioseherden werden Prostaglandine, Histamine,

Kinine und Interleukine synthetisiert, die alle an der Genese inflammatorisch bzw. nozizeptiv bedingter Schmerzen beteiligt sind. Schmerzhaft sind dabei insbesondere peritoneale und tief infiltrierende Herde, während ovarielle Herde weniger Schmerzen bereiten. Nozizeptiv bedingte Schmerzen sprechen häufig gut auf nicht-steroidale Antirheumatika an²².

Es liegen Hinweise vor, dass Endometrioseherde neurotrophe Eigenschaften haben und das Einsprossen sensibler Nervenfasern fördern. In unmittelbarer Nähe zu peritonealen Endometrioseherden finden sich peritoneale endometrioseassoziierte Nervenfasern. Diese könnten den Wandel endometriosebedingter Beschwerden von zyklischer Dysmenorrhoe zu chronischen Schmerzen im Verlauf erklären²².

Mit Fortschreiten der Erkrankung können die endometriosebedingten Beschwerden chronischen Charakter annehmen und unabhängig von der Regelblutung auftreten²⁴. Es kann zu chronischen Unterbauch- und Rückenschmerzen sowie Schmerzen bei vaginal-penetrativem Sex kommen²³. Hinzu kommen unspezifische Begleitsymptome wie Störungen bei der Miktion und Defäkation, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen an anderer Lokalisation mit zum Teil ausstrahlendem Charakter und chronische Erschöpfung bis hin zu somatoformen Schmerzsyndromen und Depression²³.

Die Bedeutung von Adhäsionen, die im Erkrankungsverlauf oder postoperativ entstehen, für die Schmerzgenese ist nicht abschließend geklärt²². Bei Operationen können Zellverbände verschleppt werden und Endometrioseherde im Bereich der Narbe bilden, die als schmerzhaft palpable Tumoren auffallen. Man spricht dann von Narbenendometriose²⁶.

Ein weiteres Leitsymptom der EM ist ein unerfüllter Kinderwunsch. EM-Patientinnen leiden häufig unter Sterilität und Infertilität und nehmen häufiger eine reproduktionsmedizinische Behandlung in Anspruch als Frauen ohne EM²⁷. Schwangerschaften bei EM-Patientinnen enden häufiger in Aborten als Schwangerschaften bei gesunden Kontrollen²⁸. Auch die Erfolgsraten bei In-vitro-Fertilisation (IVF) bzw. intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) sind bei Patientinnen mit EM erniedrigt²⁹.

Sterilität und Infertilität bei EM-Patientinnen lassen sich zum Teil durch die Pathophysiologie der Erkrankung erklären: EM ist eine Erkrankung der Gebärmutter mit uteriner Hyper- und Dysperistaltik, chronischen Entzündungsprozessen im eutopen Endometrium, einer veränderten Architektur der endometrial-myometrialen Junktionalzone, verdickter Uteruswand und einem entzündlichen Milieu an den Ovarien (OE) und im Peritoneum (SUP).

Sonographische und hysterosalpingoszintigraphische Untersuchungen, sowie intrauterine Druckmessungen haben gezeigt, dass die uterine Peristaltik von EM-Patientinnen sich in Frequenz, Kontraktionsstärke und Kontraktionsmuster im menstruellen Zyklus von gesunden Kontrollen unterscheidet^{20,30}. Die uterine und tubare Hyper- und Dysperistaltik kann den gerichteten Spermientransport in Richtung der Tubenostien stören und senkt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Befruchtung²⁰. Eine Beeinträchtigung der Blastozystenimplantation durch uterine Kontraktionen könnte zu vermehrten Aborten und ektopen Implantationen führen^{31,32}.

Chronische Entzündungsprozesse im eutopen Endometrium könnten das Risiko für Aborte bei Patientinnen mit EM erhöhen und chronische Entzündungsprozesse im Bereich der Ovarien durch OE und SUP stören vermutlich Eizellreifung und Ovulation²⁷.

Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf kann die Architektur der Tuben durch chronische Entzündung, Verwachsungen oder iatrogen durch Operationen destruiert werden. Die Transportfunktion der Tuben geht verloren und die Fertilität wird weiter beeinträchtigt²⁷.

1.6 Diagnostik

Bislang war der Goldstandard zur Sicherung der Diagnose EM die laparoskopische Operation mit histologischer Untersuchung von Gewebe aus makroskopisch sichtbaren Endometrioseherden. Eine nicht-invasive Diagnostik gewinnt mehr und mehr an Bedeutung.

Eine gezielte Anamnese, gynäkologische Untersuchung mit Inspektion und bimanueller sowie rektovaginaler Palpation, Transvaginalsonographie und ggf. weitere Untersuchungen können Hinweise auf die Lokalisation und Ausprägung der EM liefern. Bei entsprechender Anamnese erfolgen Zystoskopie, Endosonographie, Koloskopie, Nierenultraschall, MRT und ggf. weitere radiologische Bildgebung. Zur Eingrenzung der Ursachen einer Infertilität kann eine Hysteroskopie mit Chromopertubation indiziert sein³³.

Sowohl die Transvaginalsonographie als auch die Magnetresonanztomographie sind zur Diagnostik bei Verdacht auf AM geeignet, wobei unterschiedliche Kriterien für die Diagnosestellung vorgeschlagen werden³⁴.

Sonographische Zeichen der AM nach Dueholm sind ektopes Endometrium und eine Hypertrophie des Myometriums. Ektopes Endometrium stellt sich sonographisch in Zysten und anechogenen Lakunen im Myometrium, einer subendometrialen linearen Streifung, einer

unscharf begrenzten endometrial-myometrialen Junktionalzone und hyperechogenen Spots dar. Typische sonographische Zeichen der Myometriumhypertrophie sind ein insgesamt verbreitertes und asymmetrisches Myometrium, Inhomogenitäten im Myometrium und fächerförmige Schallschatten im Myometrium. 3D-sonographische und magnetresonanztomographische Zeichen für eine AM sind nach Dueholm eine Verdickung der Junktionalzone auf mehr als 12 Millimeter, eine irreguläre Junktionalzone mit Dickenunterschieden von mehr als vier Millimetern und ein Dickeyverhältnis zwischen Junktionalzone und Myometrium von mehr als 40 Prozent. In der Magnetresonanztomographie sind zudem hyperintense Zysten (in der T2-Wichtung), ein irregulär begrenztes Endometrium und hämorrhagische Läsionen als T1-Hyperintensitäten zu sehen³⁵.

1.7 Endometriose und Schwangerschaft

Zur Häufigkeit von EM und AM bei Schwangeren in Deutschland sind bisher keine Daten publiziert. Die deutschen Mutterschaftsrichtlinien stufen Schwangerschaften bei EM-Patientinnen bisher nicht als Risikoschwangerschaften ein und eine EM wird im Mutterpass nicht vermerkt³⁶.

Gleichzeitig liegen Hinweise vor, dass EM nicht nur zu Infertilität und einer erhöhten Abortrate führt sondern auch mit einer Risikoerhöhung für die Schwangere und das Ungeborene verbunden ist: Eine schottische Kohortenstudie beobachtete über 30 Jahre hinweg 5.375 Frauen mit EM und 8.710 Frauen ohne EM. Bei den Patientinnen mit EM kam es unter anderem zu signifikant mehr Aborten, Frühgeburten und Plazentainsertionsstörungen, wobei die Ergebnisse für Alter, Parität, sozioökonomischen Status und Jahr der Geburt adjustiert waren³⁷. Eine italienische Metaanalyse von 2017 fasste die Ergebnisse aus 24 Beobachtungsstudien mit insgesamt 52.111 Patientinnen mit EM und 1.872.003 Kontrollen ohne EM zusammen. Die Patientinnen mit EM hatten signifikant mehr Aborte, Frühgeburten, Plazenta previa und Kaiserschnitte und gebären signifikant häufiger Kinder mit einem erniedrigten Geburtsgewicht als Kontrollen³⁸.

Die pathophysiologischen Mechanismen der erhöhten Infertilitäts- und Abortrate bei EM-Patientinnen – uterine Hyper- und Dysperistaltik, chronische Inflammation und eine veränderte Architektur der endometrial-myometrialen Junktionalzone – könnten auch eine erhöhte Komplikationsrate im Schwangerschaftsverlauf erklären:

Eine durch uterine Hyper- und Dysperistaltik beeinträchtigte Blastozystenimplantation könnte zu erhöhten Raten von Plazenta previa führen^{31,32}.

Pro-inflammatorische prostaglandinabhängige Prozesse sind an Zervixreifung, Blasensprung und Wehenbeginn im Rahmen einer physiologischen Geburt beteiligt. Chronische Entzündungsprozesse im eutopen Endometrium und im Peritonealraum könnten so das Risiko für Frühgeburten bei Patientinnen mit EM erhöhen³⁹⁻⁴¹.

Die gestörte Architektur der Junktionalzone mit makroskopischer Verdickung sowie veränderten immunologischen, Zelladhäsions-, Proliferations- und Apoptoseprozesse könnte die Trophoblasteninvasion und die Umwandlung der Spiralarterien und damit die Plazentation zu Beginn einer Schwangerschaft stören und so zu Frühgeburtslichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und vorzeitiger Plazentalösung führen⁴².

Zusätzlich zu den Veränderungen der Gebärmutter könnten auch extragenitale Endometrioseherde zu geburtsmedizinischen Komplikationen bei Patientinnen mit EM beitragen. Insbesondere bei Patientinnen mit schwerer EM und DIE kommt es zu ausgeprägten Adhäsionen und einer eingeschränkten Beweglichkeit der Organe im kleinen Becken zueinander, die theoretisch zu einer Fixierung der Gebärmutter in der Schwangerschaft führen könnten^{31,32,43}.

Einzelfälle seltener schwerer endometriosebedingter Komplikationen in der Schwangerschaft sind beschrieben. Wenn endometriosebedingte Adhäsionen in der Schwangerschaft durch den wachsenden Uterus unter Spannung gesetzt werden oder Endometrioseherde große Blutgefäße arrodieren kann es zum spontanen Hämoperitoneum in der Schwangerschaft kommen²⁹. Endometrioseherde am Darm können in der Schwangerschaft durch veränderte hormonelle Einflüsse deziduell umgewandelt werden und perforieren⁴⁴.

Schließlich kann auch die operative Therapie von EM bzw. AM das Risiko für geburtsmedizinische Komplikationen erhöhen. Das Risiko für eine Uterusruptur in der Schwangerschaft nach uteruserhaltender Operation bei AM wird mit bis zu 8,7% angegeben⁴⁵. Vernarbungen nach der operativen Entfernung rektovaginaler Endometrioseherde könnten zu einer Schwächung des Gewebes der Vagina und der Uterushinterwand führen und so Geburtsverletzungen oder ein Risiko für eine Uterusruptur darstellen⁴⁴.

Die gemeinsame Leitlinie der deutschen, der schweizerischen und der österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Diagnostik und Therapie der EM geht auf die Themen Schwangerschaft und Geburt bei DIE ein. Im Expertenkonsens machen die Autor*innen die folgenden Empfehlungen:

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

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

Die operative Therapie einer tief infiltrierenden Endometriose im Bereich des Sigmas, Appendix/Zökum, Ileum oder Kolon stellt keine Indikation für eine primäre Sektio dar.“³³

Darüber hinausgehende konkrete Handlungsempfehlungen für die geburtsmedizinische Beratung Betreuung von Patientinnen mit AM und DIE liegen nicht vor. Die zitierte Leitlinie weist explizit auf die bis dato uneindeutige Datenlage und kontroverse Diskussion insbesondere zum Thema Geburt bei EM hin³³. Es liegen keine Untersuchungen zu Schwangerschaften bei DIE-Patientinnen in Deutschland vor.

Um den aktuellen Stand der Forschung zu AM und DIE als Risikofaktoren für geburtsmedizinische Komplikationen zusammenzufassen, analysierten wir systematisch die vorhandene Literatur (vgl. Kapitel 3.1). Im Anschluss an die Literaturanalyse wurde erstmals die Häufigkeit geburtsmedizinischer Komplikationen bei DIE-Patientinnen an einem Endometriosezentrum in Deutschland in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie untersucht. Bei der Formulierung der Endpunkte und Einschlusskriterien, der Datenerhebung und der Auswertung wurden Erkenntnisse und methodische Empfehlungen aus den in der Literaturanalyse identifizierten Vorstudien berücksichtigt (vgl. Kapitel 3.2).

1.8 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob Schwangere mit AM bzw. DIE eine eigenständige Risikogruppe mit besonderem Betreuungs- und Beratungsbedarf darstellen und so langfristig zur Verbesserung der Versorgung beizutragen. Dazu sollten die folgenden Fragen beantwortet werden:

Forschungsfrage 1:

Treten in Schwangerschaften bei Patientinnen mit AM und DIE vermehrt geburtsmedizinische Komplikationen auf?

Haupthypothese 1:

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpatientinnen kommt es bei Schwangeren mit AM und DIE vermehrt zu einer Frühgeburt.

Haupthypothese 2:

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpatientinnen kommt es bei Schwangeren mit AM und DIE vermehrt zu einer Geburt per Kaiserschnitt.

Sekundärhypothese 1:

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpatientinnen kommt es bei Schwangeren mit AM und DIE vermehrt zu Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft sowie zu einem schlechteren kindlichen Outcome.

Forschungsfrage 2:

Besteht bei Patientinnen ein ungedeckter Beratungsbedarf zu AM und DIE als Risikofaktoren für schwangerschaftsassozierte Komplikationen?

Sekundärhypothese 2:

Aus Patientinnensicht besteht ein Bedarf an zusätzlicher Beratung zu AM und DIE als Risikofaktoren für Komplikationen in der Schwangerschaft.

Forschungsfrage 3:

Was wünschen sich Patientinnen zusätzlich in der Beratung zu Schwangerschaft bei AM und DIE?

Qualitativ-explorative Patientinnenbefragung

2 Material und Methoden

2.1 Methoden der systematischen Literaturanalyse

2.1.1 Suchstrategie

Die Beschreibung der systematischen Literaturanalyse erfolgt in Anlehnung an das PRISMA-Statement von 2009⁴⁶. (vgl. auch Anhang 1: PRISMA 2009 Checklist). Ein Review-Protokoll wurde vorab nicht veröffentlicht.

Wir durchsuchten die Datenbanken Pubmed, Scopus und Web of Science. Medline und Embase wurden nicht gesondert durchsucht, da diese vollständig in Pubmed bzw. Scopus enthalten sind.

Als relevante Suchtermini wurden „adenomyosis“, „deep infiltrating endometriosis“, „deep endometriosis“ und „rectovaginal endometriosis“ für die Exposition, sowie „prematurity“, „premature birth“, „cesarean section“, „mode of delivery“, „pregnancy complications“, „pregnancy outcome“ und „prenatal care“ identifiziert. Für die Suche bei Pubmed wurden Outcomes mithilfe der MeSH-Terms „delivery, obstetric“, „pregnancy complications“ und „infant, newborn“ zusammengefasst. Für Scopus und Web of Science steht eine Suche mithilfe von MeSH-Terms nicht zur Verfügung. Um keine relevanten Arbeiten zu übersehen, wurde in Scopus und Web of Science zudem auch nach „obstetrics“ gesucht.

Soweit mithilfe der Suchmasken für die einzelnen Datenbanken möglich wurde die Suche auf Studien zu Menschen („humans“), in Journalen publizierte Artikel und Reviews („Article or Review“) und Texte auf Englisch, Französisch, Deutsch oder Spanisch begrenzt.

PubMed wurde am 10.03.2020 nach dem folgenden Terminus durchsucht:

```
"adenomyosis"[All Fields] OR "deep infiltrating endometriosis"[All Fields] OR "deep endometriosis"[All Fields] OR "rectovaginal endometriosis"[All Fields]) AND ("delivery, obstetric"[MeSH] OR "pregnancy complications"[MeSH] OR "infant, newborn"[MeSH]) AND ("humans"[MeSH] AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Spanish[lang]))
```

Scopus wurde am 10.03.2020 nach dem folgenden Terminus durchsucht:

```
TITLE-ABS-KEY ( "adenomyosis" OR "deep infiltrating endometriosis" OR "deep endometriosis" OR "rectovaginal endometriosis" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "prematurity" OR "premature birth" OR "cesarean section" OR "mode of delivery" OR "pregnancy complications" OR "pregnancy outcome" OR "prenatal care" OR "obstetrics" ) AND ( EXCLUDE ( DOCTYPE , "ed" ) OR EXCLUDE ( DOCTYPE ,
```

"le") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "no") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "er") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "German"))

Web of Science wurde am 10.03.2020 nach dem folgenden Terminus durchsucht:

TS=(adenomyosis OR deep infiltrating endometriosis OR deep endometriosis OR rectovaginal endometriosis) AND TS=(prematurity OR premature birth OR cesarean section OR mode of delivery OR pregnancy complications OR pregnancy outcome OR prenatal care OR obstetrics)

Refined by: DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR REVIEW) AND LANGUAGES: (ENGLISH OR SPANISH OR FRENCH OR GERMAN)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=All years

2.1.2 Einschlusskriterien für die Literaturanalyse

Tabelle 1: Einschlusskriterien für die Literaturanalyse nach dem PICOS-Schema⁴⁷

Kriterium	Beschreibung
P: Population	Frauen ohne vorherige cavumeröffnende Operation am Uterus (mit Ausnahme von Kaiserschnitten) oder interventionelle Therapie bei AM (zum Beispiel Radiofrequenzablation oder hoch-intensive fokussierte Ultraschalltechniken), die mindestens ein lebendes oder totes Kind >500g geboren haben, sowie deren neugeborene Kinder
I: Exposition	Diagnose AM bzw. DIE
C: Vergleichsgruppe	keine AM/EM
O: Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Art und Häufigkeit von Komplikationen während bzw. infolge der Schwangerschaft • Geburtsmodus • neonatales Outcome
S: Studiendesign	Metaanalysen, Reviews, Beobachtungsstudien mit geeigneter Kontrollgruppe
Publikationszeitraum	01.01.1940 – 10.03.2020
Publikationssprache	Volltext verfügbar auf Deutsch, Englisch, Französisch oder Spanisch
Publikationsformat	eigenständige publizierte medizinische Studie

Die Einschlusskriterien für die Literaturanalyse wurden in Anlehnung an das PICOS-Schema⁴⁷ formuliert (vgl. Tabelle 1). Arbeiten, die die Kriterien erfüllten und im Volltext auf Deutsch, Englisch, Französisch oder Spanisch aus dem Intranet der Charité oder über die Staatsbibliothek zu Berlin verfügbar waren, wurden eingeschlossen.

Die *Patient Population* (P in PICOS) waren Frauen ohne vorherige cavumeröffnende Operation am Uterus (mit Ausnahme von Kaiserschnitten) oder interventionelle Therapie bei AM (zum Beispiel Radiofrequenzablation oder hoch-intensive fokussierte Ultraschalltechniken), die mindestens ein lebendes oder totes Kind mit Geburtsgewicht über 500g geboren hatten, sowie deren neugeborene Kinder. Es wurden sowohl Arbeiten zu spontan eingetretenen Schwangerschaften als auch solche zu Schwangerschaften nach IVF/ICSI eingeschlossen.

Als *Exposure* (I in PICOS für *interventions or exposure*) lag der Fokus dieser Arbeit auf AM und DIE. Arbeiten, die nicht zwischen verschiedenen Formen von EM differenziert wurden ausgeschlossen. Die gescreenten Ergebnisse handhabten die Klassifikation der einzelnen Unterformen von DIE sehr uneinheitlich. Ein gesondertes Einschlusskriterium zu den Unterformen der DIE, etwa nach ENZIAN²¹, wurde darum nicht formuliert. Es wurden sowohl Studien mit Patientinnen ohne vorangegangene Therapie ihrer AM bzw. DIE als auch solche mit vorbehandelten Patientinnen berücksichtigt. Zur operativen Therapie der DIE wurde ebenfalls kein Ausschlusskriterium formuliert.

Eingeschlossene Arbeiten schlossen Patientinnen ohne AM/EM als Vergleichsgruppe ein (*Comparator Group*; C in PICOS).

Outcomes (O in PICOS) waren Art und Häufigkeit von Komplikationen während bzw. infolge der Schwangerschaft, Geburtsmodus und neonatales Outcome. Die Analyse wurde auf Arbeiten zu Schwangerschaften, die mit der Geburt eines lebenden oder toten Kindes mit einem Geburtsgewicht über 500g endeten, beschränkt.

Es wurde bewusst kein enges Kriteriums zu *Study Design* (S in PICOS) formuliert. Es wurden Metaanalysen, Reviews und Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen eingeschlossen, die Schwangerschaften bei Frauen mit AM bzw. DIE mit Schwangerschaften bei Frauen ohne AM bzw. DIE verglichen.

Weitere Arbeiten wurden mittels Handrecherche und Screening der Literaturverzeichnisse bereits eingeschlossener Publikationen identifiziert.

2.1.3 Auswahl geeigneter Studien

Zunächst wurden die Titel auf Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien gescreent. Ungeeignete Arbeiten wurden ausgeschlossen und Mehrfachpublikationen der gleichen Studie identifiziert. In einem zweiten Schritt wurden die Abstracts gescreent und Arbeiten, die nicht den

Einschlusskriterien entsprachen, verworfen. Schließlich wurde auf die Volltexte zugegriffen. Arbeiten, deren Volltexte nicht digital über die Charité Universitätsmedizin oder die Staatsbibliothek zu Berlin zugänglich waren, wurden aus organisatorischen Gründen nicht berücksichtigt.

2.1.4 Datenextraktion

Tabelle 2: Endpunkte der Literaturanalyse

Frühgeburt
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftsdauer <ul style="list-style-type: none"> ◦ Frühgeburt (<i>Geburt vor Vollendung der 37. SSW⁴⁸</i>) ◦ Schwangerschaftsalter bei Geburt
Geburtsmodus
<ul style="list-style-type: none"> • Geburt per Kaiserschnitt • vaginal operative Entbindung (<i>Vakuumentextraktion oder Zangen Geburt</i>) • Komplikationen bei Kaiserschnitten • Komplikationen bei vaginalen Geburten • Geburtseinleitung • Peripartale Hämorrhagie (<i>Blutverlust >500ml bei vaginaler Geburt bzw. >1000ml bei einem Kaiserschnitt⁴⁹</i>)
Komplikationen in im Verlauf der Schwangerschaft
<ul style="list-style-type: none"> • Plazentainsertionsstörungen und vorzeitige Plazentalösung <ul style="list-style-type: none"> ◦ Plazentainsertionsstörungen: Placenta previa und tief sitzende Plazenta ◦ vorzeitige Plazentalösung (<i>Lösung der Plazenta von der Uterushaftfläche vor Geburt des Kindes</i>) • Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft <ul style="list-style-type: none"> ◦ Gestationshypertonie (<i>Blutdruckwerte $\geq 140/90$mmHg ohne Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Schwangeren, die nach der vollendeten 20. SSW auftreten⁵¹</i>) ◦ Präeklampsie (<i>Gestationshypertonie und Proteinurie ≥ 300 mg/ 24 h im 24-h-Urin oder > 30mg/mmol Protein-Kreatinin-Quotient im Spot-Urin⁵¹</i>) • Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM; <i>Blasensprung ohne vorherige Wehentätigkeit vor Vollendung der 37. SSW^{48,50}</i>)
Kindliches Outcome
<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsgewicht • Geburtsgewichtspersentile • Low Birth Weight (LBW; <i>Geburtsgewicht <2500g</i>) • Very Low Birth Weight (VLBW; <i>Geburtsgewicht <1500g</i>) • Mangelgeburt (<i>Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile für Gestationsalter und Geschlecht⁵²</i>) • Nabelarterien-pH (pHA) • 5-Minuten-Apgar (<i>Apgar 5 Minuten nach Geburt</i>) • Aufnahme auf die Neugeborenenintensivstation

Für jede einzuschließende Studie wurden Informationen zum Studiendesign in Anlehnung an das PICOS-Schema⁴⁷, zu Patientinnencharakteristika, zum Umgang mit möglichen Confoundern, sowie zu den in Tabelle 2 aufgelisteten Endpunkten erhoben. Endpunkte, die sich nicht auf Art

und Häufigkeit von Komplikationen während bzw. infolge einer Schwangerschaft (die mit der Geburt eines lebenden oder toten Kindes >500g endete), Geburtsmodus oder neonatales Outcome bezogen, wurden nicht berücksichtigt. Wo möglich wurden die Odds Ratios für die einzelnen Outcomes extrahiert.

Um die Vergleichbarkeit und Qualität der eingeschlossenen Studien zu beurteilen, wurden bei der Datenextraktion zudem die in Tabelle 3 beschriebenen Confounder berücksichtigt.

Tabelle 3: Bei der Datenextraktion berücksichtigte Confounder

Confounder	Confounding unter anderem für
Vorangegangener Kaiserschnitt in einer früheren Schwangerschaft	Kaiserschnitt, Plazenta previa
Parität	vorangegangener Kaiserschnitt, Kaiserschnitt, Gestationshypertonie, Präeklampsie
Mehrlinge	Gestationsalter bei Geburt, Frühgeburt, Kaiserschnitt, Geburtsgewicht
IVF/ICSI	Mehrlingsschwangerschaften, Kaiserschnitt, Präeklampsie, vorzeitige Plazentalösung, Plazenta previa
andere Formen von EM	unklar
mütterliches Alter	Kaiserschnitt, Gestationshypertonie

2.1.5 Risk of Bias Assessment

Das Cochrane Scientific Committee⁵³ empfiehlt als Werkzeug für das Risk of Bias Assessment nicht-randomisierter Beobachtungsstudien das Risk of Bias Tool for nonrandomised Studies for Interventions (ROBINS-I)⁵⁴. Die korrekte Anwendung von ROBINS-I erfordert jedoch ausreichende Kenntnisse und Erfahrung, sowie die Evaluation jeder einzuschließenden Studie durch mindestens zwei Reviewer. Während der Arbeit an dieser Promotion waren diese Voraussetzungen nicht gegeben. Alternativ empfiehlt das Cochrane Scientific Committee die Newcastle-Ottawa Scale. Die Qualität aller in Betracht kommenden Studien wurde mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale für Fall-Kontroll-Studien oder der Newcastle-Ottawa Scale für Beobachtungsstudien⁵⁵ bewertet. Die Newcastle-Ottawa Scale definiert keinen Schwellenwert zur klaren Identifikation von Studien mit bedenklichem Risk of Bias⁵⁵. In der qualitativen Synthese in dieser Arbeit wurden nur Studien, die mit mindestens 5 von 9 Sternen auf der Newcastle-Ottawa Scale bewertet wurden, berücksichtigt.

2.2 Methoden der Fall-Kontroll-Studie

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE mit Schwangerschaften gesunder Kontrollen, die in der Klinik für Geburtsmedizin des Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK) geboren hatten, verglichen.

Der Bericht über die Fall-Kontroll-Studie erfolgt in Anlehnung an das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement⁵⁶. (vgl. Anhang 4: STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of case-control studies).

Vor Durchführung der Fall-Kontroll-Studie erfolgte die Beratung durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin am 22.05.2020 (EA2/047/20).

2.2.1 Setting

Fallpatientinnen wurden im Endometriosezentrum der Charité unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Sylvia Mechsner (im Folgenden Endometriosezentrum) rekrutiert.

Das Endometriosezentrum ist ein hochspezialisiertes Zentrum, an dem erfahrene Expert*innen Patientinnen mit Verdacht auf EM beziehungsweise bereits diagnostizierter EM aus ganz Deutschland über Jahre betreuen. Jährlich werden mehr als 1000 Patientinnen betreut und rund 150 Operationen durchgeführt⁵⁷.

2.2.2 Fallpatientinnen

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mit einem Fragebogen. Dazu wurde das Klinik-Dokumentationsprogramm SAP nach Patientinnen durchsucht, für die zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2019 an den jeweiligen Standorten des Endometriosezentrums die ICD-Diagnosen N80.4 (Endometriose des Septum rectovaginale und der Vagina)⁵⁸ oder N80.5 (Endometriose des Darms)⁵⁸ kodiert worden war. Die im Klinik-Dokumentationsprogramm SAP hinterlegten digitalen Krankenakten der Patientinnen wurden gescreent und anhand der in Tabelle 4 aufgeführten Kriterien entschieden, ob die Patientin für eine Teilnahme an der Befragung geeignet war.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Fallpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie

Einschlusskriterien für Fallpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie
<ul style="list-style-type: none">• Mindestens eine dokumentierte Konsultation mit Gespräch, klinischer Untersuchung und transvaginalen Ultraschall mit Frau Prof. Dr. Mechsner im Zeitraum 01.01.2015 bis 31.12.2019*• DIE entsprechend ENZIAN A, B, C oder FI^{21*}• Mindestalter 18 Jahre, Vertragsfähigkeit*• im Klinik-Dokumentationsprogramm SAP hinterlegte Postanschrift in Deutschland*• schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und Rücksendung des ausgefüllten Fragebogens• Geburt mindestens eines lebenden oder toten Kindes mit einem Geburtsgewicht über 500g
Ausschlusskriterien für Fallpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie
<ul style="list-style-type: none">• Unklarheit bezüglich der Diagnose DIE des Septum rectovaginale, der Vagina, der Ligamentae sacrouterinae, der Parametrien, der Beckenwand, der Ureteren oder des Darms*• schwere andere mütterliche Erkrankung soweit im Mutterpass dokumentiert mit Erstdiagnose vor Eintreten der Indexschwangerschaft• Operation am Uterus mit Cavumeröffnung vor Eintreten der Indexschwangerschaft• Mehrlingsschwangerschaft

Die mit * gekennzeichneten Kriterien wurden bereits bei der Entscheidung über die Versendung der Fragebögen angelegt.

Fälle waren jeweils die erste Schwangerschaft einer Patientin, die zur Geburt eines lebenden oder toten Einlings mit einem Geburtsgewicht über 500g führte. (vgl. Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes - Personenstandsverordnung - PstV-§31 Lebendgeburt, Totgeburt, Fehlgeburt⁵⁹)

Extrauteringraviditäten, bewusst abgebrochene Schwangerschaften sowie Aborte schienen zur Untersuchung der Fragestellung dieser Studie nicht geeignet und wurden darum nicht berücksichtigt. Um eine größtmögliche Vergleichbarkeit unter anderen zu Kaiserschnitttrate, Plazentationsstörungen und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen herzustellen, wurden nur primipare Einlingsschwangerschaften betrachtet^{60,61}.

In der Planungsphase der Studie war vorgesehen, Patientinnen mit bekanntem Uterus myomatosus zu Beginn der Indexschwangerschaft als Fälle und Kontrollen auszuschließen. Beim Erheben der Daten zeigte sich jedoch, dass für die potentiellen Kontrollen nicht zuverlässig dokumentiert war, ob zu Beginn der Schwangerschaft ein Uterus myomatosus bestand (siehe auch unten). Auf ein Ausschlusskriterium zum Uterus myomatosus wurde verzichtet.

Um eine ausreichende Fallzahl zu erreichen und gleichzeitig die Vergleichbarkeit der Fallpatientinnen zu gewährleisten, wurden nur Patientinnen mit DIE klassifizierbar nach ENZIAN entsprechend A, B, C oder FI eingeschlossen – also Patientinnen mit einer DIE des

Septum rectovaginale, der Vagina, der Ligamentae sacrouterinae, der Parametrien, der Beckenwand, der Ureteren oder des Darms²¹. Es wurden charitéinterne und externe Klassifikationen aus vorliegenden ärztlichen Dokumenten berücksichtigt. Wenn keine Klassifikation hinterlegt war, klassifizierte Prof. Dr. Mechsner die Schwere der DIE der Fallpatientinnen nachträglich anhand von OP-Berichten bzw. endosonographischen oder histopathologischen Befunddokumentationen.

Tabelle 4 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien für die Fallpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie zusammen.

2.2.2.1 Fragebogen

Der Fragebogen (siehe Anhang 5) enthielt Fragen zu demographischen Faktoren, allen vergangenen Schwangerschaften, Allgemeinerkrankungen und Voroperationen, Verlauf und Outcome der Schwangerschaft und zur Zufriedenheit mit Beratung und Betreuung in der Schwangerschaft.

Die Formulierung und Anordnung der Fragen im Fragebogen orientierte sich weitestmöglich am Aufbau des in den Mutterschaftsrichtlinien durch den gemeinsamen Bundesausschuss vorgeschriebenen Mutterpass.^{36,62} Wir baten die Patientinnen, Kopien der entsprechenden Seiten im Mutterpass zur Verfügung zu stellen.

Nach Feststellung einer Schwangerschaft wird zeitnah durch den*die betreuende Frauenärzt*in ein Mutterpass ausgestellt. Relevante Befunde aus der Schwangerschaftsvorsorge sowie definierte Informationen zum Geburtsablauf und kindlichen Outcome werden im Mutterpass eingetragen. Befunde zu einer weiteren Schwangerschaft werden im gleichen Mutterpass vermerkt.³⁶

Die Eintragungen in den Mutterpass erfolgen nach klar definierten Kriterien durch ärztliches Fachpersonal und qualifizierte Hebammen. Die Erhebung im Mutterpass vermerkter Parameter ermöglicht so eine zufriedenstellende Vergleichbarkeit zwischen den Patientinnen, obwohl diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten von unterschiedlichen Ärzt*innen betreut wurden und in unterschiedlichen Krankenhäusern gebaren.

Zu einigen der untersuchten Outcomes gibt es keine Dokumentation im Mutterpass. Deren Erhebung im Fragebogen stützte sich auf die persönliche Erinnerung der Patientinnen. In den Fragen im Fragebogen standen jeweils medizinische Fachbegriffe und alltagsprachliche

Ausdrücke nebeneinander. Es wurden klare und einfache Formulierungen gewählt und nur besonders eindrückliche, vermutlich gut erinnerliche Ereignisse abgefragt. Dabei nahmen wir an, dass das Auftreten von Geburtswehen, der Blasensprung, eine medikamentöse Einleitung und ein geplanter Kaiserschnitt bei Plazenta previa Ereignisse sind, an die sich Patientinnen erinnern. Auch bei seltenen schweren Komplikationen wie Uterusruptur, Darmperforation, spontanem Hämoperitoneum und Narbenendometriose nahmen wir an, dass Patientinnen sich auch Jahre später noch sicher an sie erinnern. Die Patientinnen wurden um eine Kopie des Entlassungsbriefts aus der Geburtsklinik gebeten.

Der eigens für die Studie entwickelte Fragebogen wurde am 07.01.2020 an sieben Patientinnen der Schwangerenambulanz des CVK getestet. Patientinnen wurden gebeten, den Fragebogen sorgfältig auszufüllen. Im Anschluss wurde im persönlichen Gespräch abgefragt, ob die Patientinnen jede einzelne Frage als verständlich und eindeutig empfunden hatten. Außerdem wurden die Angaben im Fragebogen, wenn möglich, mit dem Mutterpass abgeglichen. Einige Fragen wurden neu formuliert und die Reihenfolge der Fragen im Fragebogen optimiert. Zudem wurden mehr alltagssprachliche Begriffe eingefügt. Eine verbesserte Version wurde am 08.01.2020 erneut nach dem beschriebenen Verfahren an zwei Patientinnen getestet, die die Fragen als gut verständlich und eindeutig bewerteten.

Der Fragebogen wurde in einem mehrstufigen Verfahren am 25.06.2020 zunächst nur an Patientinnen mit einer DIE entsprechend ENZIAN A, am 27.08.2020 an Patientinnen mit DIE entsprechend ENZIAN B oder C und am 10.09.2020 an Patientinnen mit DIE entsprechend ENZIAN FI per Post verschickt. Eine schriftliche Patientinneninformation zu dieser Studie, ein Vordruck für eine Einwilligung- und Datenschutzerklärung sowie ein adressierter und frankierter Rücksendeumschlag lagen dem Fragebogen bei.

2.2.2.2 Telefonische Befragung

Bis zum 06.01.2021 wurden die zurück erhaltenen Fragebögen kontinuierlich gesichtet. Bei uneindeutigen, unverständlichen oder fehlenden Angaben wurden Patientinnen, die dem in der Einwilligungserklärung explizit zugestimmt hatten, einmalig telefonisch kontaktiert, um Rückfragen zu stellen.

2.2.3 Kontrollpatientinnen

Die Rekrutierung und Datenerhebung für die Kontrollgruppe erfolgte retrospektiv aus der elektronischen Dokumentation der Klinik für Geburtsmedizin des CVK für die Jahre 2015-2019 in den Programmen ViewPoint⁶³ und SAP.

EM ist mit Infertilität assoziiert und Patientinnen mit EM nehmen häufiger reproduktionsmedizinische Unterstützung in Anspruch²⁷. Wir erwarteten darum bei den Fallpatientinnen ein erhöhte Rate an Schwangerschaften nach In-vitro-Fertilisation (IVF) bzw. Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) und ein höheres durchschnittliches Alter als bei den in Frage kommenden Kontrollen.

Künstliche Befruchtung im Sinne einer IVF bzw. ICSI ist vermutlich mit Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung, Plazenta previa und einer Geburt per Kaiserschnitt assoziiert⁶⁴. Ein höheres mütterliches Alter stellt einen Risikofaktor für verschiedene geburtsmedizinische Komplikationen, unter anderen Gestationshypertonie und eine Geburt per Kaiserschnitt, dar.⁶⁵

Um ein Confounding durch IVF/ICSI und mütterliches Alter bestmöglich zu vermeiden wurden Fallpatientinnen und in Frage kommenden Kontrollen analog zum Vorgehen in Vorstudien^{40-42,44,66} basierend auf dem Alter der Mutter bei der Geburt (+/- zwei Jahre) und der Inanspruchnahme von IVF/ICSI im Verhältnis von eins zu vier exakt gematcht.

In einem zweistufigen Verfahren (jeweils vor und nach dem Matching) wurde überprüft, ob potentielle Kontrollen die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten:

Zunächst wurde mithilfe der Statistikfunktion des ViewPoint eine Liste aller primiparen Einlingsschwangerschaften mit Outcome zwischen 2015 und 2019 erstellt. Die Liste umfasste die hinterlegte Dokumentation zu Gravidität, Alter bei Ende der Indexschwangerschaft, Risiken (laut Anamnese, im Verlauf und Sonstige), Allgemeinerkrankungen, Gestationsalter bei Ende der Schwangerschaft, Geburtsmodus, Kindslage bei Geburt, Lebendgeburt, Geburtsgewicht, Geschlecht des Neugeborenen, Gewichtsperzentile des Neugeborenen, Apgar, Nabelarterien-pH, Tod des Neugeborenen in den ersten sieben Tagen nach Geburt, Indikation für eine operative Entbindung, Einleitung, Art des Blasensprungs und Plazentalösungsstörungen.

Auf Basis dieser Informationen wurden potentielle Kontrollen mit den folgenden Eigenschaften systematisch ausgeschlossen: mütterliches Alter <18 Jahre bei Ende der Indexschwangerschaft, fehlende Angaben (zu Schwangerschaftsdauer, Geburtsmodus, Konzeptionsmodus oder

Geburtsgewicht), Geburtsgewicht <500g, relevante mütterliche Vorerkrankung, Alkohol/Rauchen/Drogen in der Schwangerschaft, Unklarheit bezüglich des berechneten Geburtstermins.

Daraufhin wurden manuell je vier Kontrollen mit einer Fallpatientin zu Konzeptionsmodus und mütterlichem Alter bei Ende der Indexschwangerschaft (+/- 2 Jahre) gematcht.

Wir wiesen jeder potentiellen Kontrolle fest eine Zufallszahl zu. Die Kontrollen wurden vor dem Matching nach dieser Zahl sortiert. Wir erhielten so eine zufällige, aber reproduzierbare Sortierung der potentiellen Kontrollen. Wenn für eine Fallpatientinnen mehrere potentielle Kontrollen als Match in Frage kamen, wählten wir jeweils diejenige potentielle Kontrolle mit der kleinsten Zufallszahl.

Im Anschluss wurde die Dokumentation zu jeder einzelnen gematchten Kontrolle manuell auf Übereinstimmung mit den Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Für ausgeschlossene Matches wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren Kontrollen nachgezogen und deren Eignung für den Einschluss als Kontrolle überprüft. Dieser Prozess wurde wiederholt bis die erforderliche Zahl gematchter Kontrollen, die die Einschlusskriterien erfüllten, erreicht war. Tabelle 5 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien für die Kontrollpatientinnen zusammen.

Die Klinik für Geburtsmedizin des CVK ist ein Perinatalzentrum Level I und kooperiert eng mit der Neonatologie des CVK sowie dem Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB). Die Neonatologie zählt zu den größten neonatologischen Einrichtungen in Deutschland⁶⁷. Das DHZB ist unter anderem auf komplexe Eingriffe am Herzen von Neugeborenen spezialisiert⁶⁸. Schwangere mit Kindern mit schweren Herzfehlern und Fehlbildungen werden gezielt in die Klinik für Geburtsmedizin des CVK zugewiesen, um eine bestmögliche postnatale Versorgung zu ermöglichen. In der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft am CVK werden unter anderem spezialisiert Patientinnen mit Alkohol-, Drogen- und Nikotinabusus in der Schwangerschaft betreut⁶⁹.

Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, wurden entgegen dem ursprünglichen Studienprotokoll, auch Schwangerschaften mit schweren Herzfehlern und anderen Fehlbildungen des Ungeborenen sowie Patientinnen mit Alkohol-, Drogen- und Nikotinabusus in der Schwangerschaft als Kontrollen ausgeschlossen.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für Kontrollpatientinnen in der Fall-Kontroll-Studie

Einschlusskriterien für Kontrollpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie
<ul style="list-style-type: none"> • Geburt eines lebenden oder toten Kindes mit einem Geburtsgewicht von mehr als 500g in der Klinik für Geburtsmedizin des CVK zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2019 • Primiparität in der Indexschwangerschaft • Mindestalter zum Zeitpunkt der Geburt 18 Jahre • Matching zu Alter und Konzeptionsmodus
Ausschlusskriterien für Kontrollpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie
<ul style="list-style-type: none"> • schwere andere mütterliche Erkrankung mit Erstdiagnose vor Eintreten der Indexschwangerschaft soweit im ViewPoint dokumentiert • Operation am Uterus mit Cavumeröffnung vor Eintreten der Indexschwangerschaft • Mehrlingsschwangerschaft • (V.a.) EM oder AM soweit im ViewPoint oder Klinik-Dokumentationsprogramm SAP dokumentiert • Alkohol-, Drogen- oder Nikotinabusus in der Indexschwangerschaft • schwere kindliche Fehlbildung

2.2.4 Endpunkte

Die Endpunkte für die Fall-Kontroll-Studie wurden in Anlehnung an die Ergebnisse der Literaturanalyse formuliert. Es wurden Endpunkte gewählt, die entweder sicher im Mutterpass dokumentiert sind oder zu denen Patientinnen ohne medizinische Vorkenntnisse vermutlich auch Jahre nach dem Auftreten der Ereignisse noch valide Aussagen treffen können. Auf Endpunkte, deren Erhebung in diesem Kontext nicht möglich schien, wurde bewusst verzichtet. Tabelle 6 listet die primären und Tabelle 7 die sekundären Endpunkte der Fall-Kontroll-Studie auf.

Tabelle 6: Primäre Endpunkte der Fall-Kontroll-Studie

Frühgeburt
<ul style="list-style-type: none"> • Ende der Schwangerschaft vor 37+0 SSW* <ul style="list-style-type: none"> ◦ spontaner Geburtsbeginn vs. Einleitung vs. Sectio bei Frühgeburt ◦ Gründe für eine Frühgeburt
Geburtsmodus
<ul style="list-style-type: none"> • Kaiserschnitt vs. Spontangeburt oder vaginal-operative Entbindung* <ul style="list-style-type: none"> ◦ primärer vs. sekundärer Kaiserschnitt ◦ Indikation für einen Kaiserschnitt

Die mit * markierten Endpunkte können mithilfe der Informationen im Mutterpass erhoben werden.
Die Erhebung aller weiteren Endpunkte stützt sich auf Patientinnenaussagen.

Tabelle 7: Sekundäre Endpunkte der Fall-Kontroll-Studie

Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft
<ul style="list-style-type: none"> • stationäre Aufenthalte in der Schwangerschaft in Tagen* • hypertensive Schwangerschaftserkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ◦ Gestationshypertonie (neu aufgetretene Blutdruckerhöhung auf $\geq 140/90$ mmHg)* ◦ Präeklampsie (Gestationshypertonie + Proteinurie)* • Plazenta previa* • PPROM • Plazentalösungsstörung mit manueller Nachtastung • Kindslage zum Zeitpunkt der Geburt*
Kindliches Outcome
<ul style="list-style-type: none"> • Lebendgeburt vs. Totgeburt* • Kind verstorben in den ersten 7 Tagen nach Geburt • Nabelarterien-pH bei Geburt* • Apgar <ul style="list-style-type: none"> ◦ 5 Minuten nach Geburt* ◦ 10 Minuten nach Geburt* • Gewichtsperzentile des Neugeborenen*
Seltene schwere Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • spontane Uterusruptur ohne Wehentätigkeit • Uterusruptur unter Geburtswehen • spontane Darmperforation • spontanes Hämoperitoneum • Narbenendometriose an der Sectionarbe • vorzeitige Plazentalösung • Plazenta increta oder percreta
Subjektive Patientinnenperspektive auf Schwangerschaft bei AM und DIE
<ul style="list-style-type: none"> • Wurden Patientinnen im Rahmen der Schwangerschaft durch ärztliches Personal auf AM/DIE als Risikofaktoren für Komplikationen angesprochen? <ul style="list-style-type: none"> ◦ in der Schwangerschaft durch den*die Frauenärzt*in ◦ in der Entbindungsklinik • Glauben Patientinnen, dass Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE als Risikoschwangerschaften behandelt werden sollten? • Hätten Patientinnen sich mehr Beratung zu Schwangerschaft bei AM und DIE gewünscht? <ul style="list-style-type: none"> ◦ vor der ersten Schwangerschaft durch den*die Frauenärzt*in ◦ in der Schwangerschaftsvorsorge ◦ in der Entbindungsklinik • Hätten Patientinnen ihre Familienplanung anders gestaltet, wenn sie schon sehr jung erfahren hätten, dass sie EM bzw. AM haben? • Wie waren die Symptome durch EM bzw. AM während der ersten Schwangerschaft? • Wie waren Ihre Symptome durch EM bzw. AM nach der ersten Schwangerschaft? • Freitextantworten auf die Frage: „Was hätten Sie sich zusätzlich an Beratung zum Thema Schwangerschaft bei AM und DIE gewünscht?“

Die mit * markierten Endpunkte können mithilfe der Informationen im Mutterpass erhoben werden.
Die Erhebung aller weiteren Endpunkte stützt sich auf Patientinnenaussagen.

2.2.5 Datenschutz

Vor Studienbeginn erfolgte die Prüfung und Beratung bezüglich des geplanten Vorgehens durch die Datenschutzbeauftragte der Charité.

Alle Teilnehmerinnen (Fälle und Kontrollen) wurden in einer Teilnehmerinnenidentifikationsliste vermerkt. Sie ermöglichte die Identifikation der Patientinnen für die Dauer der Studie. Die Teilnehmerinnenidentifikationsliste enthielt die Teilnehmerinnenidentifikationsnummer, den vollständigen Namen der Patientin und ihr Geburtsdatum. Die Teilnehmerinnenidentifikationsnummern wurden fortlaufend bei Erhalt der Einverständniserklärung bzw. Erhebung der Daten vergeben.

Nach Rücklauf der Fragebögen und ggf. Klärung offener Fragen am Telefon wurden die gewonnenen Daten mit relevanten Patientinnendaten insbesondere zur genauen Diagnose aus der Dokumentation der Sprechstunde im Endometriosezentrum im Klinik-Dokumentationsprogramm SAP zusammengeführt. Dies erfolgte pseudonymisiert mit der Teilnehmerinnenidentifikationsnummer. Alle notwendigen Daten der Kontrollen wurden aus Krankenakten erhoben und getrennt und pseudonymisiert mit Teilnehmerinnenidentifikationsnummern zusammengetragen.

Alle an der Studie beteiligten Personen unterlagen als Mitarbeitende bzw. Studierende der Charité den Richtlinien der Charité zum Datenschutz sowie der ärztlichen Schweigepflicht und fühlten sich diesen verpflichtet. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden ausschließlich auf einem charitéinternen passwortgeschützten Rechner gespeichert und verarbeitet, wobei nur durch die Studienleiterin beauftragte Mitarbeiter*innen Zugriff hatten. Eine Übermittlung von Daten an Dritte zum Beispiel im Rahmen der statistischen Beratung oder bei Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie erfolgte ausschließlich in pseudonymisierter Form, sodass kein Personenbezug herzustellen war. Bis zum Abschluss der Studie mit Veröffentlichung der Ergebnisse und Löschung der Teilnehmerinnenidentifikationslisten hatten die Teilnehmerinnen die Möglichkeit Auskunft zu den erhobenen Daten, sowie deren Berichtigung oder Löschung zu fordern. Die Einwilligung zur Teilnahme konnte ebenfalls bis zur Veröffentlichung und Löschung der Listen jederzeit widerrufen werden. Eine Qualitätssicherung für Dokumentation und Datenerfassung erfolgte kontinuierlich.

2.2.6 Statistische Analyse

Die statistische Beratung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité (iBiKE) erfolgte erstmalig am 29.01.2020 in der Planungsphase der Studie sowie nach Abschluss der Datenerhebung vor Beginn der statistischen Analyse am 13.01.2021.

Die erreichbare Fallzahl für die Fall-Kontroll-Studie war schwer steuerbar, da wir keinen Einfluss darauf nehmen konnten, wie viele der angeschriebenen Patientinnen zur Teilnahme bereit waren. In Absprache mit der Beraterin vom iBiKE wurde ein exploratives Vorgehen ohne vorherige Poweranalyse gewählt. Die Fallzahl der Patientinnen setzte sich aus all denen zusammen, die die Einschlusskriterien erfüllten und zur Teilnahme bereit waren.

Die Analyse der primären Endpunkte (Frühgeburt und Kaiserschnitt) erfolgte mithilfe von univariablen logistischen Regressionsmodellen. Die p-Werte der primären Analysen wurden nach Bonferroni-Holm adjustiert⁷⁰, da zwei Endpunkte untersucht wurden. Dazu wurden die beiden p-Werte der Größe nach sortiert. Der größere p-Wert wurde mit eins (Anzahl der primären Endpunkte minus eins) und der kleinere p-Wert mit zwei (Anzahl der primären Endpunkte) multipliziert. Adjustierte p-Werte $<0,05$ wurden als signifikant betrachtet.

Alle sekundären Endpunkte wurden ebenfalls mithilfe von univariablen logistischen Regressionsmodellen untersucht, wobei diese Analysen von rein explorativem Charakter sind.

Alle Analysen wurden mit IBM-Microsoft SPSS Version 26 für Windows durchgeführt⁷¹.

Potentielle Fallpatientinnen, die zu einzelnen Outcomes keine oder unklare Angaben gemacht hatten, wurden wenn möglich telefonisch kontaktiert. Kontrollpatientinnen, für die wichtige Angaben fehlten, wurden ausgeschlossen um einer Verzerrung der Ergebnisse durch Missing Data entgegenzuwirken.

2.2.7 Gutes wissenschaftliches Arbeiten

Als Promotionsstudentin der Charité unterlag ich in meiner Arbeit an dieser Doktorarbeit der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis in der Version vom 29.03.2018⁷², fühlte mich dieser verpflichtet und habe nach bestem Wissen und Gewissen entsprechend gearbeitet. Zugriff auf Literatur und Patientinnendaten bestand über die Charité. Druck und Versendung der Fragebogen wurde aus Mitteln des Endometriosezentrums finanziert. Es wurden keine weiteren finanziellen Mittel benötigt. Es bestehen keine Interessenkonflikte.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse

Die Darstellung der Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse orientiert sich an den Empfehlungen des PRISMA-Statements von 2009⁴⁶ (Vgl. dazu Anhang 1: PRISMA 2009 Checklist).

3.1.1 Literatursuche

Die initiale Suche in PubMed, Scopus und Web of Science am 10.03.2020 ergab 1.129 Treffer. Nach Screening von Titeln, Abstracts und Volltexten, sowie Evaluation weiterer Arbeiten aus Literaturverzeichnissen und Handrecherche wurden 20 Volltextartikel eingeschlossen.

Zu AM fanden wir drei Metaanalysen, zwei Reviews, fünf Kohortenstudien und drei Fall-Kontroll-Studien. Zwei der Kohortenstudien zu AM von Harada *et al.* und Yamaguchi *et al.* bezogen sich auf den gleichen Datensatz: die Japan Environment and Children's Study – eine nationale japanische Geburtskohortenstudie für die Jahre 2011-2014. Sie betrachteten unterschiedliche Outcomes, hatten geringfügig unterschiedliche Einschlusskriterien und gingen unterschiedlich mit Confoundern um, beziehen sich aber weitestgehend auf die selbe Population. Zu DIE fanden wir zwei Reviews, eine Kohortenstudie und vier Fall-Kontroll-Studien (vgl. dazu Abbildung 1).

3.1.2 Risk of Bias Assessment

15 Arbeiten wurden mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale bewertet (vgl. dazu Anhang 2 und Anhang 3). Zwei potenziell geeignete Arbeiten erhielten weniger als fünf von neun Sternen und flossen nicht in die qualitative Synthese ein^{73,74}.

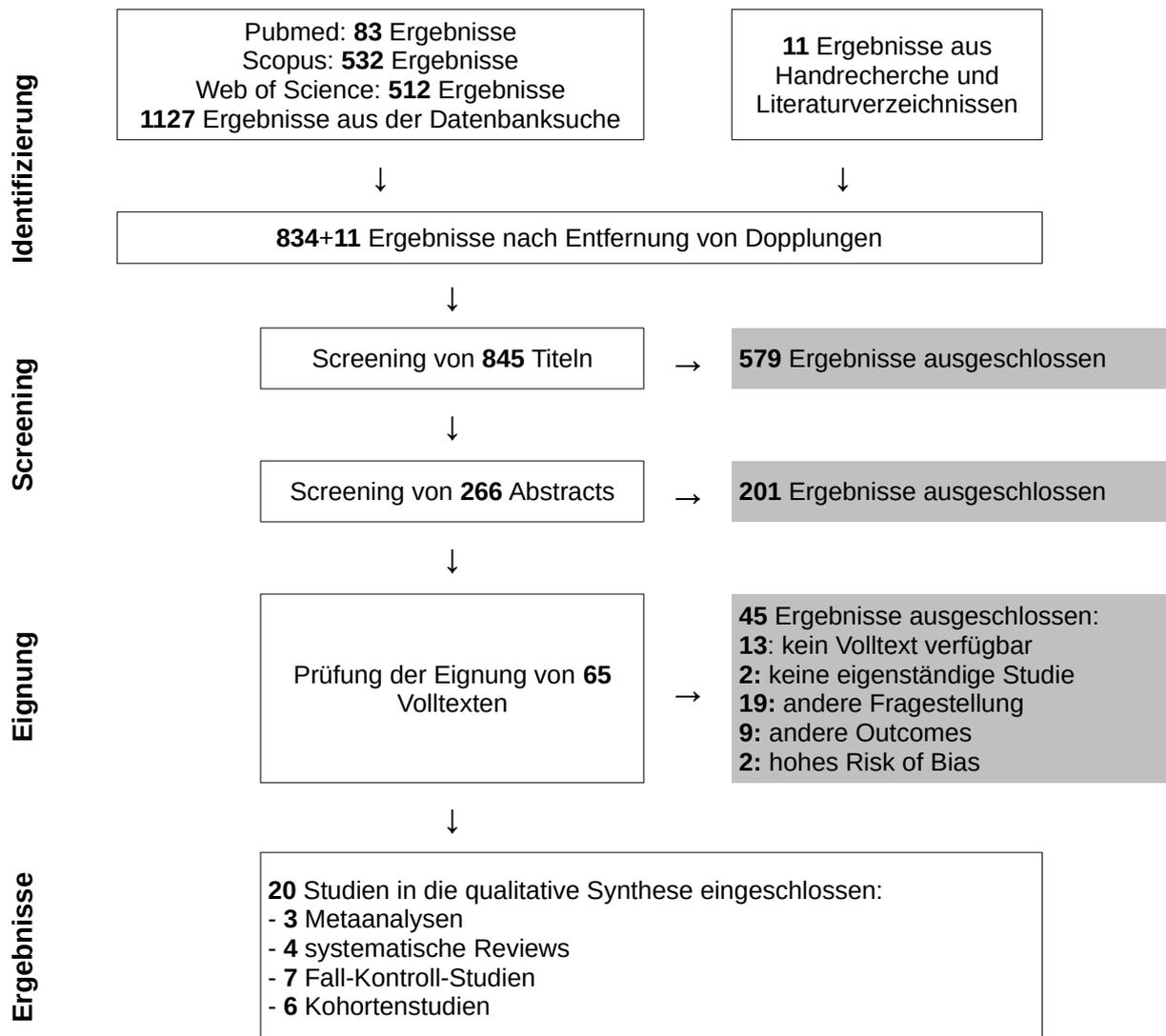


Abbildung 1: PRISMA-Diagramm⁴⁶

3.1.3 Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse zu Adenomyose

Die systematische Literatursuche ergab drei prospektive und zwei retrospektive Kohortenstudien sowie drei retrospektive Fall-Kontroll-Studien zu geburtsmedizinischen Komplikationen bei Patientinnen mit AM, die insgesamt ca. 550 Patientinnen mit AM und ca. 100.000 Kontrollen ohne AM einschlossen. Das Studiendesign sowie das Risk of Bias aller eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 zusammengetragen.

Tabelle 8: Reviews und Metaanalysen zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose

Autor, Jahr	Horton 2019 ²⁹	Razavi 2019 ⁷⁵	Hashimoto 2019 ⁷⁶	Bruun 2018 ⁷⁷	Vigano 2015 ⁴¹
Land	Großbritannien	Iran	Japan	Dänemark	Italien
Studiendesign, <i>eingeschlossene Studien bei Metaanalysen</i>	systematischer Review und Metaanalyse <i>Sharma 2019, Hashimoto 2018, Shin 2018, Mochimaru 2015, Juang 2007</i>	systematischer Review und Metaanalyse <i>Hashimoto 2018, Shin 2018, Exacoustos 2016, Hasdemir 2016, Mochimaru 2015, Juang 2007</i>	narrativer Review	systematischer Review und Metaanalyse <i>Hashimoto 2018, Exacoustos 2016, Mochimaru 2015, Juang 2007</i>	systematischer narrativer Review
Population (P)	Schwangerschaften	Einlingsschwangerschaften	Schwangerschaften	Schwangerschaften	Schwangerschaften
Exposition (E/I)	getrennte Analyse zu AM, EM, behandelter EM, EM nach rASRM, OE, DIE	AM	AM und EM	getrennte Analyse zu AM und EM	AM und EM
Kontrollen (C)	negative Laparoskopie oder keine bekannte AM/EM	keine AM	keine AM/EM	keine AM/EM	keine AM/EM
Outcomes (O)	Metaanalyse für AM zu: Kaiserschnitt, Präeklampsie, Frühgeburt,	Frühgeburt, Präeklampsie, Mangelgeburt, abnorme Kindslage, Low Birth Weight, Gestationsdiabetes	geburtshilfliche Komplikationen, hypertensive Schwan- gerschaftserkrankungen	Frühgeburt, Mangelgeburt	spontanes Hämoperitoneum, Darmperforation, Harnleiter- /Uterusruptur, Schwangerschafts- outcome
eingeschlossene Studientypen (S)	Beobachtungsstudien mit geeigneter Kontrollgruppe, systematische Reviews und Metaanalysen	Beobachtungsstudien	Metaanalysen, Beobachtungsstudien	Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppe	kein Kriterium, viele Fallberichte
Risk of Bias Assessment	Modified Downs and Black checklist	Newcastle-Ottawa-Scale	keines	Newcastle-Ottawa- Scale	keines

Tabelle 9: Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose

Autor, Jahr	Porpora 2020 ⁷⁸	Yamaguchi 2019 ⁷⁹	Harada 2019 ⁸⁰	Sharma 2019 ⁸¹	Hashimoto 2018 ⁶⁶	Shin 2018 ⁸²	Mochimaru 2015 ⁸³	Juang 2007 ⁴⁰
Land	Italien	Japan	Japan	Indien	Japan	Korea	Japan	Taiwan
Studien-design	prospektive Kohortenstudie	prospektive Kohortenstudie	prospektive Kohortenstudie	retrospektive Kohortenstudie	retrospektive gematchte Fall-Kontroll-Studie	retrospektive Kohortenstudie	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	retrospektive Fall-Kontroll-Studie
Population	primipare Schwangersch. inkl. EUG&Abort	Einlingsgeburten	Lebend-, Tot- und Fehlgeburten	Schwangersch. >12 Wochen nach IVF/ICSI	Schwangersch. >12 Wochen	Schwangersch. >20 Wochen	Schwangersch. >22 Wochen	Schwangersch. >24 Wochen
Setting	Universitätsklinik	nationale Geburtskohorte	nationale Geburtskohorte	Reproduktionsmedizinisches Institut	Fälle: versch. Krankenhäuser Kontrollen: Universitätsklinik	Universitätsklinik	Universitätsklinik	Krankenhaus der Maximalversorgung
Studienperiode	2013 - 2019	2011 - 2014	2011 - 2014	2010 - 2015	Fälle:2000-2014 Kontrollen: 2013	2010 - 2011	2002 - 2012	1999 - 2005
Fälle	16 AM	311 AM	189 nur AM 136 AM und EM	9 nur AM 13 AM und EM	49 AM	72 AM	36 AM	35 AM
Diagnose (Fälle)	chirurgisch/histologisch/klinisch vor Konzeption	Patientinnen-aussage in Fragebogen	Patientinnen-aussage in Fragebogen	Ultraschall vor Konzeption	MRT und Ultraschall vor oder nach Konzeption	Ultraschall im ersten Trimenon	MRT/Ultraschall vor Konzeption	MRT/Ultraschall vor Konzeption
Kontrollen	280 keine EM	93.210 keine AM	96.330 keine AM	140 keine AM, tubare Sterilität	245 keine AM	8.244 keine AM	144 keine AM	275 keine AM
Diagnose (Kontrollen)	keine klinischen/radiologischen Zeichen/ Vor-OP	Patientinnen-aussage in Fragebogen	Patientinnen-aussage in Fragebogen	Hysterosalpingographie/Laparoskopie	Ultraschall im ersten Trimenon	Ultraschall im ersten Trimenon	Ultraschall im ersten Trimenon	MRT/Ultraschall vor Konzeption
Source of Outcome Data	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation
NOS	7	7	7	7	5	7	6	7

Schwangersch.: Schwangerschaft; EUG: Extrauterin gravidität; NOS: Newcastle-Ottawa Scale

3.1.3.1 Frühgeburt

Fünf Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien untersuchten die Häufigkeit von Frühgeburten bei AM (vgl. Tabelle 13). Alle zeigten eine Assoziation zwischen AM und Frühgeburt mit ORs zwischen 1,96 und 5^{40,66,79,82,83}. Drei Metaanalysen kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis^{29,75,77} (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnisse aus Metaanalysen zu Frühgeburt bei Patientinnen mit Adenomyose

Autor, Jahr	Horton 2019 ²⁹	Razavi 2019 ⁷⁵	Bruun 2018 ⁷⁷
Fälle	289	261	150
Kontrollen	8.987	8.841	966
Frühgeburt OR (95% CI)	2,74 (1,89-3,97) p<0,00001	3,05 (2,08-4,47) p<0,001	3,09 (1,88-5,09) p<0,00001

Vier Arbeiten, die das Gestationsalter bei Geburt untersuchten, zeigten einen signifikanten, klinisch aber nur fraglich relevanten Unterschied von jeweils ca. einer Woche zwischen Patientinnen mit und ohne AM^{66,79,82,83} (vgl. Tabelle 13).

3.1.3.2 Geburtsmodus

Vier Kohorten- und Fall-Kontrollstudien untersuchten den Zusammenhang zwischen AM und einer Geburt per Kaiserschnitt (vgl. Tabelle 13). Drei stellten einen signifikanten Zusammenhang mit ORs von ca. 4 fest^{66,79,83}. In der Studie von Shin *et al.* gebaren Patientinnen mit AM ebenfalls häufiger per Kaiserschnitt als Patientinnen ohne AM. Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant⁸².

Horton *et al.*²⁹ fassten in einer Metaanalyse die Daten aus den Studien von Hashimoto *et al.*, Shin *et al.* und Mochimaru *et al.* zusammen und erhielten ein OR von 2,62 für eine Geburt per Kaiserschnitt bei Patientinnen mit AM, das statistisch jedoch nicht signifikant war (95% CI 1,00-6,89; p=0,05).

Hashimoto *et al.* fanden als häufigste Indikationen für Kaiserschnitte bei Patientinnen mit AM: NRFS (32,1%), abnorme Kindslage (14,2%) und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (10,7%). Sie zeigten eine signifikante Assoziation zwischen AM und einem Kaiserschnitt wegen NRFS mit einem OR von 5,07 (95% CI 1,73-14,2; p=0,002).

Mochimaru *et al.* gaben als häufigste Indikationen für einen Kaiserschnitt abnorme Kindslage (25,0%), NRFS (22,2%) und vorangegangenen Kaiserschnitt (8,3%) an.

In zwei Studien kam es in Schwangerschaften bei Patientinnen mit AM häufiger zu einer abnormen Kindslage als bei Kontrollen ohne AM, wobei dieser Unterschied nur in der Studie von Mochimaru *et al.* statistisch signifikant war^{66,83} (vgl. Tabelle 13). Razavi *et al.* fanden in einer Metaanalyse der Daten der beiden Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen AM und abnormer Kindslage (OR: 2,35; 95% CI 0,69-8,04)⁷⁵.

Drei Studien gingen auf peripartale Hämorrhagien bei Patientinnen mit AM ein und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Mochimaru *et al.* betrachteten Einlingsschwangerschaften bei 36 Patientinnen mit und 144 Patientinnen ohne AM. Sie berechneten ein für mütterliches Alter adjustiertes OR von 5,0 (95% CI 2,2-11,4) für peripartale Hämorrhagien bei Patientinnen mit AM⁸³. Hashimoto *et al.* untersuchten peripartale Hämorrhagien getrennt nach Geburtsmodus. Sowohl bei Kaiserschnitten als auch bei Spontangeburt traten bei 49 Patientinnen mit AM mehr peripartale Hämorrhagien auf als bei 245 Kontrollen ohne AM. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Sie schlossen Mehrlingsschwangerschaften aus und matchten für Parität, Konzeptionsmodus und mütterliches Alter⁶⁶. Sharma *et al.* verglichen Schwangerschaften nach IVF/ICSI bei 22 Patientinnen mit AM und 140 Patientinnen ohne AM. In beiden Gruppen kam es bei etwa 9% zu einer peripartalen Hämorrhagie⁸¹(vgl. Tabelle 13). Wir fanden keine Studien zu vaginal-operativen Entbindungen, Komplikationen bei Kaiserschnitten bzw. Spontangeburt oder Geburtseinleitungen bei Patientinnen mit AM.

3.1.3.3 Sekundäre Outcomes

Plazentainsertionsstörungen, Gestationshypertonie, Präeklampsie und PPRM als Risikofaktoren für eine Frühgeburt traten in den eingeschlossenen Studien bei Schwangeren mit AM signifikant häufiger auf.

Zwei Studien fanden signifikant erhöhte Raten von Plazentainsertionsstörungen bei Patientinnen mit AM^{66,80}. Hashimoto *et al.* gaben ein OR von 4,9 (95% CI: 1,4-16,3) an⁶⁶ (vgl. Tabelle 13).

Fünf Studien untersuchten hypertensive Schwangerschaftserkrankungen bei Patientinnen mit AM. Porpora *et al.* und Hashimoto *et al.* fanden signifikant erhöhte Raten von Gestationshypertonie und Präeklampsie bei Patientinnen mit AM^{66,78}. Harada *et al.* gaben nach Auswertung der Daten von 325 Patientinnen mit AM und 96.330 Kontrollen ohne AM aus einer prospektiven japanischen Geburtskohortenstudie ein OR von 1,86 (95% CI: 1,11-3,14) für Präeklampsie bei Patientinnen mit AM an. In den Studien von Sharma *et al.* und Mochimaru *et al.* hatten Patientinnen mit AM ebenfalls häufiger eine Präeklampsie als Kontrollen ohne AM.

Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle 13). Zwei Metaanalysen fassten die Daten der vorhandenen Studien zu Präeklampsie bei Patientinnen mit AM zusammen und berechneten ORs von 7,87²⁹ und 4,35⁷⁵ (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse aus Metaanalysen zu Präeklampsie bei Patientinnen mit Adenomyose

Autor, Jahr	Horton 2019 ²⁹	Razavi 2019 ⁷⁵
Fälle	85	144
Kontrollen	389	399
Präeklampsie; OR (95% CI)	7,87 (1,26-9,20) p=0,03	4,35 (1,07-17,72) p=0,042

Wir fanden drei Studien zu PPRM bei Patientinnen mit AM. Yamaguchi *et al.*, Mochimaru *et al.* und Juang *et al.* zeigten eine Assoziation zwischen AM und PPRM und AM mit ORs zwischen 1,98 und 5,5^{40,79,83} (vgl. Tabelle 13).

Die neugeborenen Kinder von Schwangeren mit AM waren in den eingeschlossenen Studien im Median signifikant leichter, häufiger leichter als 2500g und 1500g und lagen häufiger unter der 10. Gewichtsperzentile für Gestationsalter und Geschlecht als die neugeborenen Kinder von Schwangeren ohne AM (vgl. Tabelle 13). Der Nabelarterien-pH, der Apgar nach fünf Minuten und die Rate an Aufnahmen auf die Neugeborenenintensivstation der Kinder von Müttern mit AM unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der Kinder von Müttern ohne AM^{66,83}.

Drei Metaanalysen zeigten signifikant höhere Raten von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile für Gestationsalter und Geschlecht bei Schwangeren mit AM als bei Schwangeren ohne AM mit ähnlichen ORs zwischen 3,22 und 3,90 (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse aus Metaanalysen zur Mangelgeburt bei Patientinnen mit Adenomyose

Autor, Jahr	Horton 2019 ²⁹	Razavi 2019 ⁷⁵	Bruun 2018 ⁷⁷
Fälle	79	146	115
Kontrollen	386	989	689
Mangelgeburt, OR (95% CI)	3,90 (2,10-7,25) p<0,0001	3,22 (1,71-6,08) p<0,001	3,23 (1,71-6,09) p=0,0003

Mangelgeburt: Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile für Gestationsalter und Geschlecht

Tabelle 13: Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose

Autor, Jahr	Porpora 2020 ⁴⁰	Yamaguchi 2019 ³⁴	Harada 2019 ⁴¹	Sharma 2019 ⁴²	Hashimoto 2018 ²⁸	Shin 2018 ³⁵	Mochimaru 2015 ³⁶	Juang 2007 ²⁵
Studienpopulation								
Fälle	16 AM	311 AM	189 nur AM 136 AM und EM	9 nur AM 13 AM und EM	49 AM	72 AM	36 AM	35 AM
Kontrollen	280 keine EM	93.210 keine AM	96.330 keine AM	140 keine AM, tubare Sterilität	245 keine AM	8.244 keine AM	144 keine AM	275 keine AM
Adjustment für Confounder								
Z.n. Sectio	alle primipar	-	-	-	-	-	-	-
Parität	alle primipar	OR adjustiert*	-	-	Matching	-	-	-
Mehrlinge	-	ausgeschlossen	ausgeschlossen	-	ausgeschlossen	ausgeschlossen	ausgeschlossen	ausgeschlossen
IVF/ICSI	ausgeschlossen	OR adjustiert*	Subgruppen-analyse	alle IVF/ICSI	Matching	Subgruppen-analyse*	-	-
andere EM	-	OR adjustiert*	-	-	-	-	-	-
Alter	adjustierte Analyse	OR adjustiert*	OR adjustiert*	-	Matching	-	OR adjustiert	OR adjustiert
		*nur für die Analysen zu Frühgeburt, LBW und VLBW	*nur für Analysen zu Frühgeburt, PPROM und Plazenta previa			* für Gestationsalter bei Geburt, Frühgeburt, Geburtsgewicht und LBW		

Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose (Fortsetzung 1)

Autor, Jahr	Porpora 2020	Yamaguchi 2019 Harada 2019*	Sharma 2019	Hashimoto 2018	Shin 2018	Mochimaru 2015	Juang 2007
Primäre Endpunkte							
Frühgeburt Rate OR (95% CI)	-	15,8% vs. 5,2% p<0.001 2,49 (1,81-3,41)	-	24,4% vs. 9,3% p=0,003 3,1 (1,2-7,2)	12,5% vs. 4,1% p<0,001 3,36 (1,66-6,82)	41,7% vs. 12,5% p<0,001 5,0 (2,2-11,4)	- 1,96 (1,23-4,47)
Gestationsalter bei Geburt Wochen (Median)	-	38,8 vs. 37,9 p<0,001	-	38,4 vs. 39,1 p=0,001	38,2 vs. 39,3 (Mittel) p=0,013	37,4 vs. 39,4 p<0,001	-
Kaiserschnitt Rate OR (95% CI)	-	36,7% vs. 19,5% p<0,001	-	65,1% vs. 31,4% p<0,001 4,0 (1,9-8,6)	43,8% vs. 36,4% NS	58,3% vs. 24,3% p<0,001 4,5 (2,1-9,7)	-
Abnorme Kindslage Rate OR (95% CI)	-	-	-	16,3% vs. 8,9% NS	-	27,8% vs. 8,3% p=0,003 4,2 (1,6-10,8)	-
Peripartale Hämorrhagie Rate OR (95% CI)	-	-	9,1% vs. 9,3% NS	SP: 53,3% vs. 41,6% CS: 32,0% vs. 12,5% beide NS	-	25% vs. 4,9% p<0,01 6,5 (2,2-19,0)	-

*Da die Studien von Yamaguchi *et al.* und Harada *et al.* sich weitestgehend auf die selbe Population beziehen, werden sie hier in einer gemeinsamen Spalte dargestellt.
Mit * gekennzeichnet sind jeweils die Ergebnisse von Harada *et al.*
NS: nicht signifikant; SP: Spontangeburt; CS: Kaiserschnitt;

Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose (Fortsetzung 2)

Autor, Jahr	Porpora 2020	Yamaguchi 2019 Harada 2019*	Sharma 2019	Hashimoto 2018	Shin 2018	Mochimaru 2015	Juang 2007
Sekundäre Endpunkte							
Plazentainsertionsstörung, Rate OR (95% CI)	-	1,5% vs. 0,6%; p=0,048* (Plazenta previa)	-	14,2% vs. 3,2% p<0,001 4,9 (1,4-16,3)	-	-	-
Gestationshypertonie Rate OR (95% CI)	24% vs. 3% p<0,0001	-	-	12,2% vs. 4,8% p<0,001 6,7 (2,7-18,2)	-	-	-
Präeklampsie Rate OR (95% CI)	10% vs. 3% p<0,0001	4,6% vs. 2,3% p=0,013 1,86 (1,11-3,14)*	18% vs. 5% NS	18,3% vs. 1,2% p<0,001 21,0 (4,8-124,5)	-	5,6% vs. 2,1% NS	-
PPROM Rate OR (95% CI)	-	4,6% vs. 1,2% 3,74 (2,22-6,32)*	-	-	-	19,4% vs. 4,2% p=0,01 5,5 (1,7-17,7)	1,98 (1,39-3,15)
Geburtsgewicht g (Mittel)	-	2.845 vs. 3.014 p<0,001	-	2.716 vs. 2.972 p<0,001	3.109 vs. 3.266 p=0,003	2.463 vs. 2.946 p<0,01	-
LBW Rate OR (95% CI)	-	18,3% vs. 8,8% p<0,001 1,83 (1,36-2,45)	-	-	13,9% vs. 3,1% p<0,001 5,05 (2,56-9,97)	-	-
VLBW Rate OR (95% CI)	-	2,9% vs. 0,7% p<0,001 2,39 (1,20-4,77)	-	-	4,2% vs. 0,3% p<0,001 15,54 (4,56-52,97)	-	-
Mangelgeburt Rate OR (95% CI)	-	8,7% vs. 5,2% p=0,006 1,68 (1,13-2,51)	-	20,9% vs. 7,0% p=0,004 3,5 (1,2-9,0)	-	33,3% vs. 10,4% p=0,01 4,3 (1,8-10,3)	-

*Da die Studien von Yamaguchi *et al.* und Harada *et al.* sich weitestgehend auf die selbe Population beziehen, werden sie hier in einer gemeinsamen Spalte dargestellt. Mit * gekennzeichnet sind jeweils die Ergebnisse von Harada *et al.*

NS: nicht signifikant; Mangelgeburt: Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile für Gestationsalter und Geschlecht

3.1.4 Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse zu tief infiltrierender Endometriose

Die systematische Literatursuche ergab vier retrospektive Fall-Kontroll-Studie und eine retrospektive Kohortenstudien zu geburtsmedizinischen Komplikationen bei Patientinnen mit DIE, die insgesamt 217 Patientinnen mit DIE und 2.336 Kontrollen ohne DIE einschlossen. Das Studiendesign sowie das Risk of Bias aller eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 14 und Tabelle 15 zusammengetragen.

Tabelle 14: Reviews zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose

Autor, Jahr	Zupi 2017 ⁸⁴	Leone 2017 ⁴⁴
Land	Italien	Italien
Studiendesign	<i>narrativer Review</i>	<i>systematischer Review</i>
Population (P)	Schwangerschaften	Schwangerschaften
Exposition (E/I)	getrennte Analyse zu OE, SUP, anteriorer DIE und posteriorer DIE	EM und DIE (nur z.T. getrennte Analyse)
Kontrollen (C)	keine EM	keine EM
Outcomes (O)	spontanes Hämoperitoneum, Darmperforation, Uterusruptur, Frühgeburt, Mangelgeburt, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Plazenta previa, Kaiserschnitt, peripartale Blutung	Darmperforation, andere Darmkomplikationen, Appendizitis, Harnabflusswege, spontanes Hämoperitoneum, Uterusruptur, Fehlgeburt, Gestationshypertonie, Wachstumsrestriktion, Frühgeburt, Plazenta previa, vorzeitige Plazentalösung, antepartale/ peripartale Blutung, Kaiserschnitt
eingeschlossene Studientypen (S)	kein Kriterium, viele Fallberichte	kein Kriterium, viele Fallberichte
Risk of Bias Assessment	keines	keines

Tabelle 15: Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose

Autor, Jahr	Scala 2019 ⁸⁵	Uccella 2019 ⁸⁶	Nirgianakis 2018 ⁴³	Mannini 2017 ⁸⁷	Exacoustos 2016 ³²
Land	Italien	Italien	Schweiz	Italien	Italien
Studien-design	retrospektive gematchte Fall-Kontroll-Studie	retrospektive Kohortenstudie	retrospektive gematchte Fall-Kontroll-Studie	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	retrospektive Fall-Kontroll-Studie
Population	Schwangerschaften	Geburten	Schwangerschaften (ohne Frühabort und EUG)	intrauterine Schwangerschaften	Geburten
Setting	Universitätsklinik	Universitätsklinik	Universitätsklinik, Geburten zum Teil extern	Krankenhaus der Maximalversorgung	Universitätsklinik
Studienperiode	2017 - 2018	Fälle: 2011 - 2014 Kontrollen: 2013	Fälle: 2004 - 2015 Kontrollen: 2014 - 2016	2009 - 2014	2011 - 2015
Fälle	40 DIE ohne OE: 18 rektovaginal, 5 kolorektal, 23 uterosakral, 1 Blase	34 DIE mit oder ohne OE oder SUP	62 posteriore DIE	40 DIE	41 posteriorer DIE Nodus ≥2cm persistierend nach Operation
Diagnose (Fälle)	Ultraschall vor Konzeption	histologisch	histologisch	histologisch	histologisch und Ultraschall
Voroperationen (Fälle)	zum Teil voroperiert (dann persistierende oder rezidierte EM)	alle voroperiert („almost all [...] had optimal removal of EM“)	alle voroperiert (komplette Exzision der posterioren DIE)	alle voroperiert (keine Angabe zu Resten)	alle voroperiert (keine Angabe zu Resten)
Kontrollen	80 keine EM	1.690 keine EM	186 keine EM/AM	80 keine EM	300 keine EM
Diagnose (Kontrollen)	keine Diagnose und keine entsprechenden Symptome	keine dokumentierte oder vermutete Diagnose	keine dokumentierte Diagnose	keine klinische/ chirurgische/ radiologische Diagnose	keine Diagnose und keine Symptome oder Klinik
Source of Outcome Data	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation	Fragebogen und medizinische Dokumentation der jeweiligen Geburtsklinik	medizinische Dokumentation	medizinische Dokumentation und Telefoninterview
NOS	7	7	5	5	5

EUG: Extrauterin gravidität; NOS: Newcastle-Ottawa-Scale;

3.1.4.1 Frühgeburt

Drei Studien untersuchten die Häufigkeit von Frühgeburten bei Patientinnen mit DIE. In allen drei Studien gebaren Patientinnen mit DIE häufiger zu früh als Kontrollen ohne EM, wobei dieser Unterschied nicht in allen Studien statistisch signifikant war:

Exacoustos *et al.*, die nicht für Confounder adjustierten, gaben eine statistisch signifikante Häufung von Frühgeburten bei Patientinnen mit DIE mit einem OR von 6,867 an (95% CI 3,07-15,36)³². Mannini *et al.* adjustierten ebenfalls nicht für Confounder. 25% der Fallpatientinnen mit DIE und 1,2% der Kontrollen gebaren zu früh. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$)⁸⁷. Nirgianakis *et al.* schlossen Mehrlingsschwangerschaften aus und matchten für Parität, vorangegangene Kaiserschnitte, Konzeptionsmodus und mütterliches Alter. Auch in dieser Studie kam es bei den Patientinnen mit DIE zu mehr Frühgeburten als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant⁴³ (vgl. Tabelle 16).

3.1.4.2 Geburtsmodus

In zwei italienischen Studien von Uccella *et al.*⁸⁶ und Exacoustos *et al.*³² gebaren Patientinnen mit DIE signifikant häufiger per Kaiserschnitt als in den Kontrollgruppen aus Patientinnen ohne EM. Exacoustos *et al.* gaben ein OR von 2,817 (95% CI 1,404-5,651) an. Auch in den Studien von Nirgianakis *et al.*⁴³ und Mannini *et al.*⁸⁷ gebaren Fallpatientinnen mit DIE häufiger zu früh als Kontrollen ohne EM, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde (vgl. Tabelle 16).

Unter den eingeschlossenen Studien erhoben nur Mannini *et al.*⁸⁷ Daten zu Geburtseinleitungen bei DIE und stellten keinen signifikanten Zusammenhang fest.

Nirgianakis *et al.*⁴³ gingen auf Kaiserschnittindikationen bei Patientinnen mit DIE ein: 32,2% der Patientinnen gebaren per primärem und 25,8% per sekundärem Kaiserschnitt. Die häufigsten Indikationen für einen primären Kaiserschnitt waren Beckenendlage und vorangegangener Kaiserschnitt mit jeweils sechs von 20 Fällen. Die häufigsten Indikationen für einen sekundären Kaiserschnitt waren Wehendystokie und pathologisches CTG mit jeweils sechs von 16 Fällen. Bei einer Patientin mit DIE wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt, weil es zu einem Hämoperitoneum nach intraabdomineller Blutung aus einem Endometrioseherd gekommen war.

Nirgianakis *et al.* untersuchten 26 Patientinnen mit DIE die erfolgreich vaginal gebaren. Vor der Schwangerschaft war bei 14 Patientinnen (53,8%) ein Teil der vaginalen Fornix und bei 14 Patientinnen (53,8%) ein Darmsegment reseziert worden. Bei vier (15,4%) war eine Bowel Disc

Resection und bei acht (30.8%) ein Bowel Shaving durchgeführt worden. Nirgianakis *et al.* gruppierten Komplikationen bei vaginaler Geburt in drei gemischte Endpunkte: Dammriss II° oder Episiotomie; Dammriss III° oder Dammriss IV° oder Button Hole Tear; Scheidenriss. Für keinen der drei Endpunkte wurden signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit DIE und Patientinnen ohne EM festgestellt und bei keiner der Fall- oder Kontrollpatientinnen kam es zu einem schweren Vaginalriss.

In der Studie von Exacoustos *et al.* gebaren 12 Patientinnen mit DIE vaginal und eine vaginal-operativ. Es wurden nicht signifikant mehr schwere Vaginalrisse, Uterusatonien oder Zervixrisse als bei Patientinnen ohne DIE festgestellt.

Nur Exacoustos *et al.* untersuchten Komplikationen bei Kaiserschnitten bei Patientinnen mit DIE im Vergleich zu Patientinnen ohne EM. Bei Patientinnen mit DIE kam es zu signifikant mehr Hysterektomien, Hämoperitoneum und Verletzungen der Harnblase (für jede der drei Komplikationen jeweils 2/41 Fällen vs. 0/300 Kontrollen; OR=24,62; 95% CI 1,149–527,7). Bei einer Patientin mit DIE musste beim Kaiserschnitt ein Teil des Darmes reseziert werden.

Drei der eingeschlossenen Studien untersuchten peripartale Hämorrhagien bei Patientinnen mit DIE im Vergleich zu Patientinnen ohne EM. Die drei Studien zeigen keinen gemeinsame Trend und keine stellte einen statistisch signifikanten Unterschied fest^{43,86,87}.

3.1.4.3 Sekundäre Outcomes

Drei Studien, die voroperierte Patientinnen mit DIE mit Patientinnen ohne EM verglichen, zeigten eine signifikante Assoziation zwischen DIE und Plazenta previa^{32,43,86}. In einer weiteren Studie trat bei Patientinnen mit DIE ebenfalls häufiger eine Plazenta previa auf als bei Schwangeren ohne EM, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war⁸⁷ (vgl. Tabelle 16)

In drei Beobachtungsstudien trat bei Schwangeren mit DIE signifikant häufiger eine Gestationshypertonie auf als bei Schwangeren ohne DIE^{43,86,87}. Für Präeklampsie fanden die vorhandenen Studien keine signifikante Assoziation mit DIE.

Zwei Studien gingen auf vorzeitige Plazentalösung bei Patientinnen mit DIE ein. Exacoustos *et al.* gaben ein OR von 15,33 (95% CI 1,359-173. Sie schlossen 41 Fallpatientinnen mit einem persistierenden DIE-Nodus von mehr als zwei Zentimetern ein und adjustierten nicht für mögliche Confounder³². Nirgianakis *et al.* verglichen Einlingsschwangerschaften bei 61

Patientinnen mit posteriorer DIE mit 186 Kontrollen ohne EM oder AM. Fälle und Kontrollen waren zu vorangegangenem Kaiserschnitt, Parität, Konzeptionsmodus und mütterlichem Alter gematcht. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich vorzeitiger Plazentalösung zwischen den Gruppen⁴³ (vgl. Tabelle 16).

Zu PPRM bei DIE liegen keine geeigneten Studien vor.

Die Literatur zeigt für keinen der untersuchten Endpunkte zum neonatalen Outcome einen signifikanten Zusammenhang mit DIE (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose

Autor, Jahr	Scala 2019 ⁸⁵	Uccella 2019 ⁸⁶	Nirgianakis 2018 ⁴³	Mannini 2017 ⁸⁷	Exacoustos 2016 ³²	diese Studie
Studienpopulation						
Fälle	40 DIE ohne OE: 18 rektovaginal, 5 kolorektal, 23 uterosakral, 1 Blase	34 DIE mit oder ohne OE oder SUP	62 posteriore DIE	40 DIE	41 posteriorer DIE Nodus ≥2cm persistierend nach Operation	41 DIE (ENZIAN A, B, C oder FI)
Kontrollen	80 keine EM	1.690 keine EM	186 keine EM/AM	80 keine EM	300 keine EM	164 keine EM
Adjustment für Confounder						
Z.n. Sectio	-	alle primipar	Matching	-	-	alle primipar
Parität	Matching	alle primipar	Matching	-	-	alle primipar
Mehrlinge	ausgeschlossen	-	ausgeschlossen	-	-	ausgeschlossen
IVF/ICSI	ausgeschlossen	Subgruppenanalyse	Matching	-	Subgruppenanalyse	Matching
Alter	Matching	-	Matching	-	-	Matching
Primäre Endpunkte						
Frühgeburt Rate OR (95% CI)			12,9% vs. 7% NS	25% vs. 1,2% p<0,001	31,7% vs. 6,3% p<0,0001 6,867 (3,07-15,36)	12,2% vs. 6,7% NS
GA bei Geburt Wochen	39,2 vs. 39,0 NS	38,6 vs. 39,6 p=0,002				40+0 vs. 39+6 (Median), NS
Kaiserschnitt Rate OR (95% CI)		44,2% vs. 24,3% p=0,013	32,3% vs. 21% NS (primärer Kaiserschnitt)	45% vs. 28,7% NS	68,3% vs. 43,3% p=0,0041 2,817 (1,404-5,651)	34,1% vs. 31,7% NS

Für binäre Outcomes ist jeweils die prozentuale Häufigkeit des Outcomes für Fälle vs. Kontrollen angegeben. NS: nicht signifikant; GA: Gestationsalter

Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose (Fortsetzung)

Autor, Jahr	Scala 2019	Uccella 2019	Nirgianakis 2018	Mannini 2017	Exacoustos 2016	diese Studie
Sekundäre Endpunkte						
Plazenta previa Rate OR (95% CI)		11,7% vs. 0,5% p<0,0001	6,5% vs. 0% p=0,004	5,0% vs. 0% NS	17,8% vs. 0,3% p<0,0001 61,56 (7,35-515,5)	9,8% vs. 1,2% p=0,004 8,757 (1,545-49,614)
vorzeitige Lösung Rate OR (95% CI)			1,6% vs. 0% NS		4,8% vs. 0,3% p=0,0392 15,33 (1,359-173)	0% vs. 0,6% NS
Gestationshypertonie Rate OR (95% CI)		14,7% vs. 5,9% p=0,03 (Gestationshypertonie oder Präeklampsie)	6,5% vs. 1,1% p=0,036	2,5% vs. 2,5% NS	14,6% vs. 4,0% p=0,0129 4,114 (1,45-11,65)	2,4% bei Fallpatientinnen (Erhebung für Kontrollen nicht möglich)
Präeklampsie Rate	7,5% vs. 7,5% NS		4,8% vs. 2,7% NS			0% vs. 3,7% NS
Geburtsgewicht g	3.334 vs. 3.337 (Mittel), NS	3.080 vs. 3.120 (Mittel), NS				3.330 vs. 3.322,5 (Median), NS
Geburtsgewichts- perzentile	51,0 vs. 53,3 (Mittel), NS					41 vs. 40 (Median), NS
Mangelgeburt Rate	8,3% vs. 10,0% NS		11,3% vs. 7% NS		9,8% vs. 5,7% NS	11,4% vs. 9,8% NS
pHA Median		7,26 vs. 7,27 NS	7,28 vs. 7,26 NS			7,28 vs. 7,24 p=0,007
5-Minuten Apgar Median		10 vs. 10 NS	9 vs. 9 NS			10 vs. 10 NS
5-Minuten Apgar <7 Rate	4,1% vs. 5,0% NS					0% vs. 1,8% NS

NS: nicht signifikant; Mangelgeburt: Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile für Gestationsalter und Geschlecht; pHA: Nabelarterien-pH

3.2 Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie

3.2.1 Rekrutierung der Fallpatientinnen

Der Fragebogen wurde zwischen Juni und September 2020 an 239 geeignete Patientinnen verschickt. Nach Auswertung der Antworten im Januar 2021 wurden 41 primipare Einlingsschwangerschaften bei Patientinnen mit DIE entsprechend ENZIAN A, B, C oder FI als Fälle eingeschlossen. Abbildung 2 fasst die Rekrutierung der Fallpatientinnen zusammen.

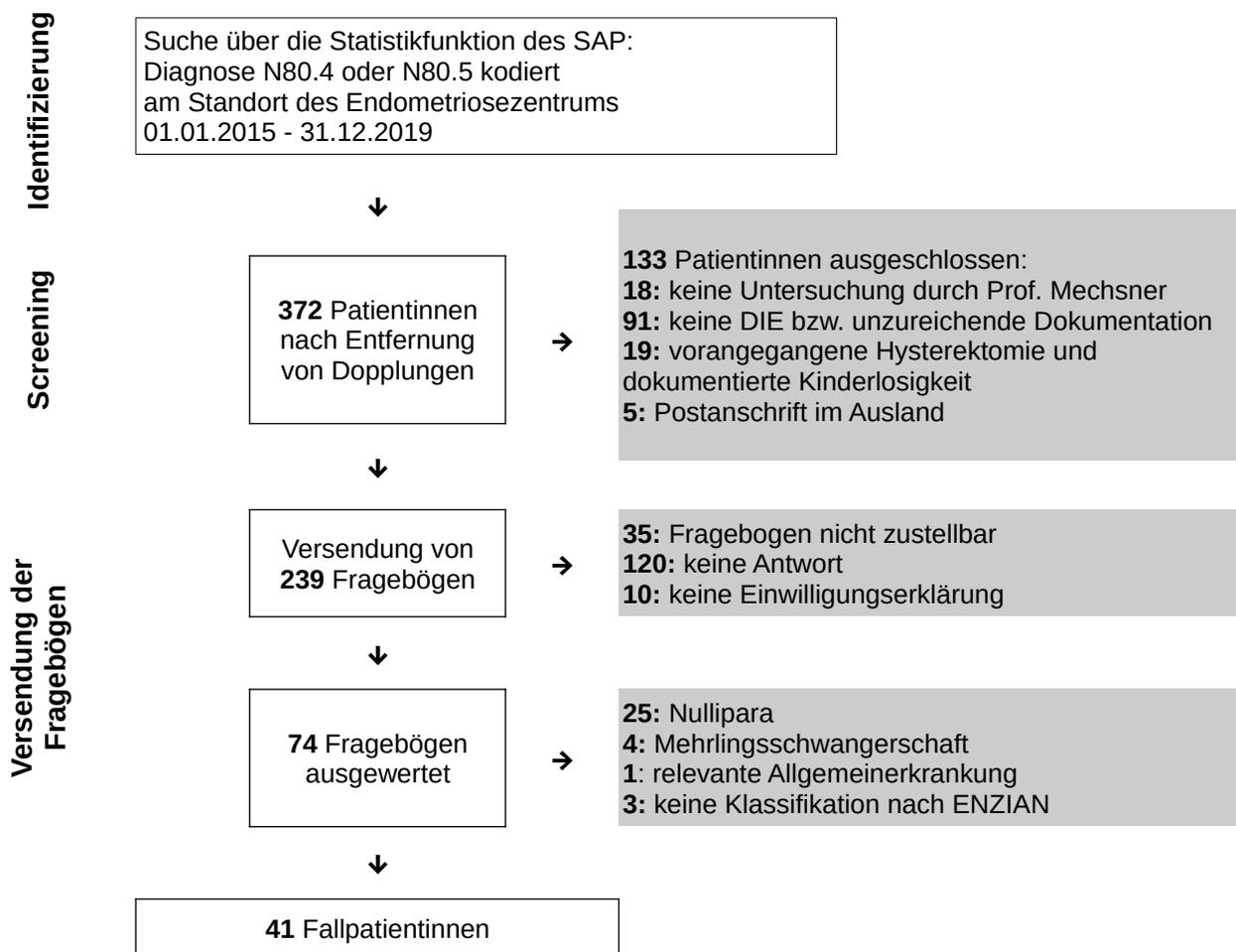


Abbildung 2: Rekrutierung der Fallpatientinnen

Eine potentielle Fallpatientin wurde wegen Diabetes mellitus Typ I ausgeschlossen. Asthma bronchiale, einen Bandscheibenvorfall, eine Hernie, Morbus Scheuermann, Neurodermitis, Nierensteine, psychische Belastung, Skoliose und Tachykardie wurden als Allgemeinerkrankungen mit geringem Einfluss auf die untersuchten Outcomes eingestuft.

Die Fallpatientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose EM bzw. AM im Median 28 Jahre alt. Die Diagnose EM wurde bei knapp zwei Drittel der Fallpatientinnen vor und bei gut einem Drittel der Fallpatientinnen nach der Indexschwangerschaft gestellt. 61% der Fallpatientinnen waren vor der Indexschwangerschaft mindestens einmal wegen EM operiert worden (vgl. Tabelle 17, Abbildung 3 und Abbildung 4).

Tabelle 17: Demographische Eigenschaften der Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose

Alter bei Erstdiagnose EM in Jahren, <i>Median (SD, Minimum-Maximum)</i>	28 (7,062, 17-47)
Alter bei Erstvorstellung im Endometriosezentrum in Jahren, <i>Median (SD, Minimum-Maximum)</i>	33 (7,014, 25-50)
Alter bei Ende der Schwangerschaft in Jahren, <i>Median (SD; Minimum - Maximum)</i>	29,0 (5,024; 19-39)
Anbindung am Endometriosezentrum in Monaten, <i>Median (SD, Minimum-Maximum)</i>	23 (31,292, 0-124)
Diagnose EM bzw. AM vor Eintreten der Indexschwangerschaft, <i>n (anteilig)</i>	26 (63,4%)
Operation wegen EM in der Anamnese, <i>n (anteilig)</i>	41 (100%)
Alter bei der ersten Operation wegen EM in Jahren, <i>Median (SD, Minimum-Maximum)</i>	31 (6,848, 21-47)
Operation wegen EM vor Eintreten der Indexschwangerschaft, <i>n (anteilig)</i>	25 (61%)

73,2% der Fallpatientinnen litten an einer EM Grad III oder IV nach rASRM und bei 92,7% bestand eine AM (vgl. Tabelle 18 und Abbildung 5).

Für 92,7% der Fallpatientinnen war die Indexschwangerschaft die erste Schwangerschaft. 29,2% der Fallpatientinnen gebaren nach der Indexschwangerschaft noch weitere Kinder (vgl. Abbildung 6 und Abbildung 7).

Abbildung 8 beschreibt die Ausprägung der DIE der Fallpatientinnen.

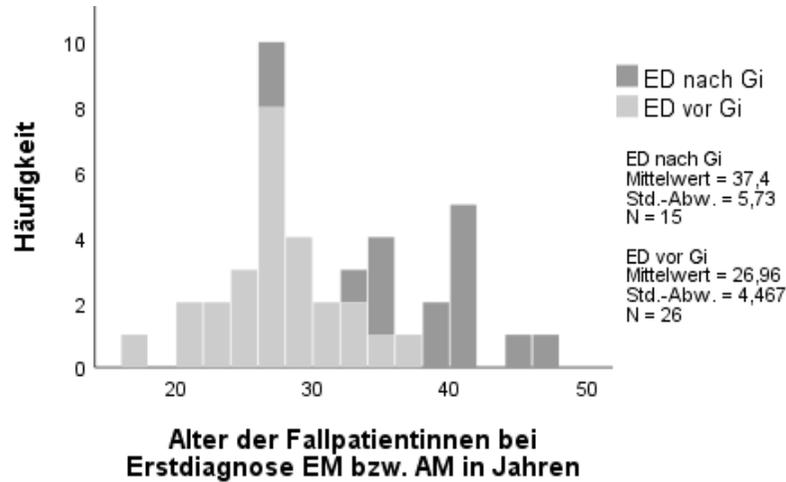


Abbildung 3: Alter der Fallpatientinnen bei Erstdiagnose (ED) Endometriose bzw. Adenomyose in Jahren differenziert nach Zeitpunkt der ED im Verhältnis zur Indexschwangerschaft (Gi) (n=41)

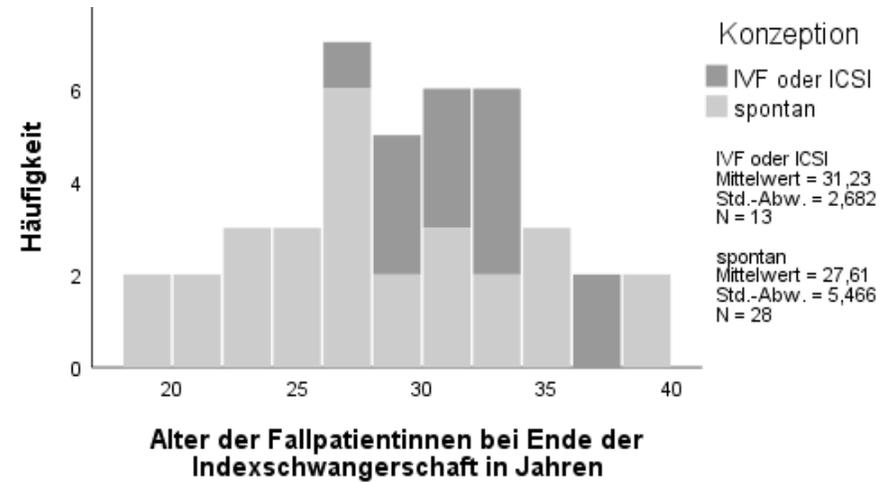


Abbildung 4: Alter der Fallpatientinnen bei Ende der Indexschwangerschaft in Jahren differenziert nach Konzeptionsmodus (n=41)

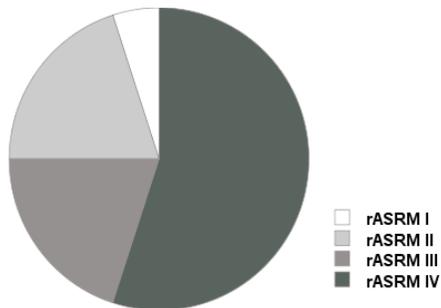


Abbildung 5: Klassifikation der Endometriose der Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose nach rASRM (n=41)

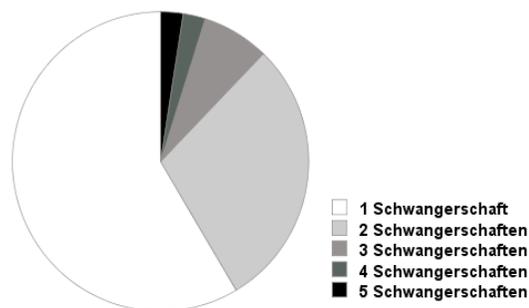


Abbildung 6: Zahl der Schwangerschaften der Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose inklusive Schwangerschaften nach der Indexschwangerschaft (n=41)

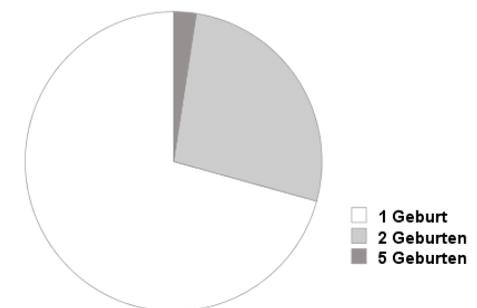


Abbildung 7: Zahl der Geburten der Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose inklusive Geburten nach der Indexschwangerschaft (n=41)

	ENZIAN A			ENZIAN B			ENZIAN C			ENZIAN FI
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
A3, B3, C3, FA, FI	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
A3, B3, C3, FA	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
A3, B3, C3	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
A3, B2, C3	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
A3, C3	█	█	█				█	█	█	
A3, C1	█	█	█				█	█		
A3, FA	█	█	█							
A3, FU	█	█	█							
A2, B3, C1, FI, FA, FU	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
A2, B2, C2, FA, FO	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
A2, B2, FI, FA	█	█	█	█	█	█				█
A2, B1, FA, FO	█	█	█	█	█	█				
A2, C3, FI	█	█	█				█	█	█	█
A2, C2	█	█	█				█	█	█	
A2, C1	█	█	█				█	█		
A2	█	█	█							
A2	█	█	█							
A1, B2, C2, FI, FA	█	█		█	█	█	█	█	█	█
A1, B2, FA, FB	█	█		█	█	█				
A1, B2	█	█		█	█	█				
A1, FA	█	█								
B3, C3, FA, FU				█	█	█	█	█	█	
B3, C3, FU				█	█	█	█	█	█	
B2, C2, FA				█	█	█	█	█	█	
B2, C2, FA, FB				█	█	█	█	█	█	
B2, C2, FI, FA				█	█	█	█	█	█	█
B2, C1, FA				█	█	█	█	█		
B2, C1				█	█	█	█	█		
B2, FA, FB				█	█	█				
B2, FA, FO				█	█	█				
B2, FA, FO				█	█	█				
B1, FI, FA, FU				█	█					█
B1, FA, FO				█	█					
C3, FA, FO							█	█	█	
C2, FA							█	█	█	
C2, FU							█	█	█	
C2, FA							█	█	█	
C2							█	█	█	
FI, FA, FU										█
FI, FA										█
FI										█

Abbildung 8: Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose (DIE) der Fallpatientinnen nach ENZIAN (n=41). Jede Zeile steht für eine Patientin. Jede Spalte steht für eine Lokalisation der DIE: ENZIAN A: Septum rektovaginale und Vagina. ENZIAN B: Ligamentae sacrouterinae, Parametrien, Beckenwand und Ureteren extrinsisch. ENZIAN C: Rektum. ENZIAN FI: Sigma, Coecum, Appendix, Ileum. Die Breite der grauen Balken zeigt die Größe der DIE-Herde in der jeweiligen Lokalisation an (1 für <1cm; 2 für 1-3cm; 3 für >3cm). Rechte und linke Seite zur besseren Übersicht zusammengefasst. ENZIAN FA, FB, FU und FO nicht in der Abbildung.

Tabelle 18: Ausprägung der Endometriose der Fallpatientinnen (n=41)

	n (anteilig)
DIE klassifiziert nach ENZIAN ²¹	41 (100%)
zusätzlich AM	38 (92,7%)
keine zusätzliche AM	1 (2,4%)
Hysterektomie und keine Dokumentation zu AM	2 (4,9%)
Klassifikation der EM nach rASRM ²¹	
rASRM I	2 (4,9%)
rASRM II	8 (19,5%)
rASRM III	8 (19,5%)
rASRM IV	22 (53,7%)
rASRM nicht klassifiziert	1 (2,4%)

3.2.2 Auswahl der Kontrollpatientinnen

Die Dokumentation der Klinik für Geburtsmedizin des CVK im ViewPoint⁶³ wurde am 29.10.2020 nach potentiellen Kontrollen durchsucht. Von 7.064 primiparen Einlingsgeburten in den Jahren 2015-2019 am CVK erfüllten 1.711 anhand der erhobenen Daten unsere Einschlusskriterien nicht und wurden ausgeschlossen. Abbildung 9 fasst den Auswahlprozess der Kontrollen zusammen. Liste zur Bewertung konkreter Allgemeinerkrankungen bzw. Risiken bei der Autorin.

Anders als bei der Planung der Studie erwartet waren die 41 Fallpatientinnen und die 5.353 potentiellen Kontrollen im Median gleich alt (29 Jahre vs. 29 Jahre, $p=0,634$; asymptotische Signifikanz; zweiseitiger Test; Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben). 31,7% der Fallpatientinnen waren durch IVF oder ICSI schwanger geworden während nur 4,2% der 5.353 potentiellen Kontrollen entsprechende Maßnahmen in Anspruch genommen hatten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,001$, asymptotische Signifikanz; zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson).

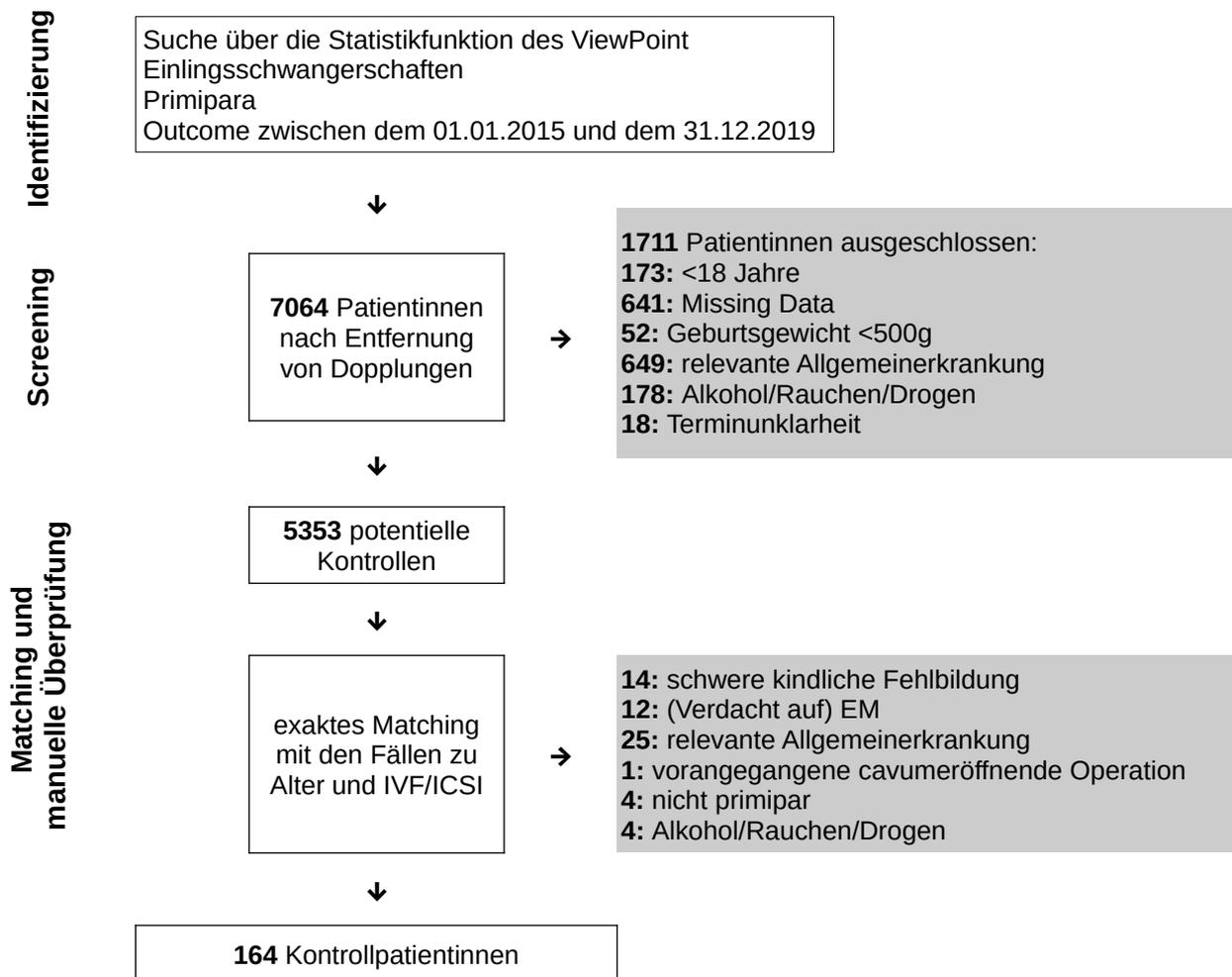


Abbildung 9: Auswahl der Kontrollen

Durch exaktes Matching zu Alter (+/- zwei Jahre) und IVF/ICSI mit den Fallpatientinnen wurde aus den 5.353 potentiellen Kontrollen eine geeignete Kontrollgruppe ausgewählt. Die medizinische Dokumentation in SAP und ViewPoint potentieller Matches wurde auf Übereinstimmung mit den Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. 60 potentielle Matches mussten im Rahmen dieser manuellen Überprüfung ausgeschlossen werden (Liste zur Bewertung konkreter Allgemeinerkrankungen bzw. Risiken bei der Autorin), wobei jeweils zufällig neue Matches nachgezogen wurden.

Fälle und Kontrollen waren bei Ende der Indexschwangerschaft im Median 29 Jahre alt. 9,8% der Schwangeren waren 35 Jahre oder älter. Der Anteil an IVF/ICSI-Schwangerschaften betrug in beiden Gruppen 31,7%. Tabelle 19 fasst das Ergebnis des Matchings zusammen.

Tabelle 19: Ergebnis des Matchings zu Alter (+/- zwei Jahre) und Konzeptionsmodus

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	p
mütterliches Alter bei Ende der Schwangerschaft in Jahren, <i>Median (SD; Minimum - Maximum)</i>	29,0 (5,024; 19 - 39)	29,5 (5,117; 19 - 39)	0,762*
Alter über 34 bei Ende der Indexschwangerschaft, <i>n (Anteil)</i>	4 (9,8%)	16 (9,8%)	
Primipara, <i>n (Anteil)</i>	41 (100%)	164 (100%)	
Erste Schwangerschaft, <i>n (Anteil)</i>	38 (92,7%)	125 (76,2%)	
Einlingsschwangerschaft, <i>n (Anteil)</i>	41 (100%)	164 (100%)	
Konzeption durch IVF oder ICSI, <i>n (Anteil)</i>	13 (31,7%)	52 (31,7%)	
Uterusmyome mit Erstdiagnose vor Eintreten der Indexschwangerschaft, <i>n (Anteil)</i>	5 (12,2%)	Erhebung nicht sicher möglich	

*asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben)

3.2.3 Primäre Endpunkte

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie verglichen wir primipare Einlingsschwangerschaften bei 41 Fallpatientinnen mit DIE und 164 Kontrollen ohne EM. Die primären Endpunkte waren Frühgeburt und eine Geburt per Kaiserschnitt.

3.2.3.1 Frühgeburt

Das mediane Gestationsalter bei Geburt betrug 40+0 SSW bei den Fallpatientinnen und 39+5 SSW bei den Kontrollen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,755$; asymptotische Signifikanz; zweiseitiger Test; Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben).

Fünf von 41 Fallpatientinnen mit DIE (12,2%) und 11 von 164 Kontrollen (6,7%) gebaren vor der vollendeten 37. SSW. Die Frühgeburtsrate in der Fallgruppe war damit fast doppelt so hoch wie die der Kontrollgruppe. Das OR für eine Frühgeburt bei Patientinnen mit DIE betrug 1,932 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,632-5,907 (binär logistische Regression; vgl. Tabelle 20). Das Konfidenzintervall schließt eins ein. Der nach Bonferroni-Holm adjustierte p-Wert betrug 0,482 ($0,241 \times 2 = 0,481$)⁷⁰ (vgl. Tabelle 21) und lag über dem Signifikanzniveau von 0,05. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist damit statistisch nicht signifikant. Zwei von 41 Fallpatientinnen (4,9%) und sechs von 164 Kontrollen (3,7%) gebaren vor der vollendeten 34. SSW. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,718$; asymptotische Signifikanz; zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson).

Tabelle 20: Frühgeburt bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	OR (95% CI)	p
Gestationsalter bei Geburt <i>Median</i> (SD; Minimum - Maximum)	40+0 SSW 280,0 d (16,369 d; 220 d - 291 d)	39+5 SSW 278,5 d (18,103 d; 173 d - 297 d)		0,755*
Frühgeburt, n (Anteil)	5 (12,2%)	11 (6,7%)	1,932 (0,632-5,907)	0,241°
davon:				
medikamentöse Einleitung oder Kaiserschnitt	4 (80,0%)	8 (72,7%)		
medikamentöse Einleitung	0	3 (27,3%)		
Geburt per Kaiserschnitt	4 (80,0%)	6 (54,5%)		
PPROM	1 (20,0%)	6 (54,5%)		
Plazenta previa	3 (60,0%)	0		
Mögliche Gründe für Frühgeburten:				
Kaiserschnitt bei Plazenta previa mit Blutung	3 (60,0%)	0		
PPROM	1 (20,0%)	6 (54,5%)		
Zervixinsuffizienz	1 (20,0%)	1 (9,1%)		
Kaiserschnitt oder Einleitung bei Präeklampsie	0	3 (27,2%)		
Kaiserschnitt bei HELLP	0	1 (9,1%)		

OR: binär logistische Regression
d: Tage

*asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben)

°asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson)

Tabelle 21: Adjustierung der p-Werte für die primären Endpunkte nach Bonferroni-Holm

- Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$
- Zwei primäre Endpunkte (Frühgeburt und Kaiserschnitt)
- Sortierung der p-Werte für die primären Endpunkte nach Größe:
 $p_{\text{Frühgeburt}} = 0,241 < p_{\text{Kaiserschnitt}} = 0,765$
- Multiplikation des kleinsten p-Werts mit der Anzahl der primären Endpunkte:
 $p_{\text{Frühgeburt_adjustiert}} = p_{\text{Frühgeburt}} \times 2 = 0,241 \times 2 = 0,481$
- Multiplikation des zweitkleinsten p-Werts mit der Anzahl der primären Endpunkte minus eins:
 $p_{\text{Kaiserschnitt_adjustiert}} = p_{\text{Kaiserschnitt}} \times (2 - 1) = 0,765 \times 1 = 0,765$
- Vergleich der adjustierten p-Werte mit dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$
 $p_{\text{Frühgeburt_adjustiert}} = 0,481 > 0,05$
 $p_{\text{Kaiserschnitt_adjustiert}} = 0,765 > 0,05$

Alle Fallpatientinnen mit Frühgeburt machten eine Angabe zum Grund für die Frühgeburt. Drei der fünf Frühgeburten (60%) waren demnach bedingt durch Kaiserschnitte bei Plazenta previa mit Blutung. Weitere genannte Gründe waren PPROM und Zervixinsuffizienz. Der Grund für die Frühgeburten der Kontrollpatientinnen laut Dokumentation war in sechs Fällen PPROM, in vier Fällen Einleitung oder Kaiserschnitt bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und in einem Fall eine Zervixinsuffizienz.

3.2.3.2 Geburtsmodus

Die Kaiserschnitttraten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht klinisch relevant: 14 von 41 Fallpatientinnen mit DIE (34,1%) und 52 von 164 Kontrollen (31,7%) gebaren per Kaiserschnitt. Der nach Bonferroni-Holm adjustierte p-Wert für den Unterschied zwischen den Gruppen betrug 0,765 ($0,765 \times 1 = 1$)⁷⁰ und lag über dem Signifikanzniveau von 0,05 (vgl. Tabelle 21 und Tabelle 22). In beiden Gruppen erfolgten etwa ein Drittel der Kaiserschnitte primär und zwei Drittel sekundär.

Tabelle 22: Kaiserschnitt bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	OR (95% CI)	p
Spontangeburt, n (Anteil)	24 (58,5%)	90 (54,9%)	1,117 (0,541-2,305)	0,765°
vaginal-operative Entbindung, n (Anteil)	3 (7,3%)	22 (13,4%)		
Kaiserschnitt, n (Anteil)	14 (34,1%)	52 (31,7%)		
davon:				
primäre Sectio	5 (35,7%)	17 (32,7%)		
sekundäre Sectio	8 (57,1%)	35 (67,3%)		
unklar ob primär oder sekundär	1 (7,1%)	0		
Plazenta previa	4 (28,6%)	2 (3,8%)		
Narbenendometriose an der Kaiserschnittnarbe	4 (28,6%)	-		

OR: binär logistische Regression
°asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson)

Alle Teilnehmerinnen, die per Kaiserschnitt geboren hatten, machten eine Angabe zur Indikation für den Kaiserschnitt. Drei von 16 gaben eine Plazenta previa als Indikation an. Drei Teilnehmerinnen berichteten, dass man Ihnen wegen Voroperationen bei DIE einen Kaiserschnitt empfohlen hatte. Die übrigen Teilnehmerinnen nannten als Indikationen NRFS („fet. Distress“,

„Nabelschnur von Baby um den Hals herum“, „schlechte Herztöne“, „kaum Herztöne“), Geburtsstillstand, Terminüberschreitung mit frustraner Einleitung („keine Wehentätigkeit“; Einleitungsversuch bei Terminüberschreitung im Mutterpass dokumentiert) und relatives Missverhältnis. Die häufigsten Indikationen für einen Kaiserschnitt bei den Kontrollen waren NRFS (42,3%), Geburtsstillstand (15,4%) und Lageanomalie (11,5%) (Vgl. Tabelle 23).

28,6% der Fallpatientinnen (vier von 14), die per Kaiserschnitt gebären, entwickelten im Verlauf eine Narbenendometriose an der Kaiserschnittnarbe. Die Rate an Narbenendometriose unterschied sich nur geringfügig zwischen Patientinnen mit Erstdiagnose EM vor der Indexschwangerschaft (drei von 10 Patientinnen mit Kaiserschnitt; 33,3%) und Patientinnen mit Erstdiagnose nach der Indexschwangerschaft (eine von vier Patientinnen mit Kaiserschnitt; 25%).

Tabelle 23: Indikationen für einen Kaiserschnitt bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose und Kontrollen ohne Endometriose (n=66)

	Patientinnen mit DIE (n=14)	Kontrollen ohne EM (n=52)
Plazenta previa	3 (21,4%)	2 (3,8%)
Z.n. ausgedehnter Operation bei DIE	3 (21,4%)	0
NRFS	4 (28,6%)	22 (42,3%)
Geburtsstillstand	2 (14,3%)	8 (15,4%)
Lageanomalie: Beckenendlage/Schräglage	0	6 (11,5%)
Terminüberschreitung mit frustraner Einleitung	1 (7,1%)	3 (5,8%)
Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Präeklampsie/HELLP	0	3 (5,8%)
V.a. Makrosomie oder relatives Missverhältnis	1 (7,1%)	2 (5,8%)
Patientinnenwunsch bzw. psychische Indikation	0	2 (3,8%)
Herpes genitalis mit Erstdiagnose nach der 34. SSW	0	1 (1,9%)
V.a. Randsinusblutung	0	1 (1,9%)
Vas aberrans 3cm vom inneren Muttermund	0	1 (1,9%)

3.2.4 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte der Fall-Kontroll-Studie waren Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft, kindliches Outcome, seltene schwere Komplikationen und subjektive Patientinnenperspektive auf Schwangerschaft bei AM und DIE.

3.2.4.1 Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft

Tabelle 24: Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	OR (95% CI)	p
stationärer Aufenthalt während der Schwangerschaft, <i>n</i> (Anteil)	9 (22,0%)	22 (13,4%)	1,815 (0,764-4,312)	0,172°
stationärer Aufenthalt während der Schwangerschaft in Tagen <i>Median (SD; Minimum - Maximum)</i>	5 (8,594; 1-28) n=9	3 (4,598; 1-18) n=22		0,453*
Gestationshypertonie, <i>n</i> (Anteil)	1 (2,4%)			
Präeklampsie, <i>n</i> (Anteil)	0	6 (3,7%)		0,214°
Plazenta previa, <i>n</i> (Anteil)	4 (9,8%)	2 (1,2%)	8,757 (1,545-49,614)	0,004°
keine Angabe zu Plazenta previa, <i>n</i> (Anteil)	2 (4,9%)	0		
PPROM	2 (4,9%)	8 (4,9%)	1,000 (0,204-4,897)	1,000°
keine Angabe zum Blasensprung, <i>n</i> (Anteil)	3 (7,3%)	0		
Plazentalösungsstörung	3 (7,3%)	10 (6,1%)	1,216 (0,319-4,635)	0,774°
Kindslage bei Geburt				
Schädellage, <i>n</i> (Anteil)	38 (92,7%)	154 (93,9%)		
Beckenendlage, <i>n</i> (Anteil)	2 (4,9%)	9 (5,5%)		
Quer- oder Schräglage, <i>n</i> (Anteil)	0	1 (0,6%)		
keine Angabe, <i>n</i> (Anteil)	1 (2,4%)	0		

OR: binär logistische Regression

*asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben)

°asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson)

Für PPRM und Plazenta previa wurden fehlende Angaben bei den Fallpatientinnen in Berechnungen als ‚nein‘ gewertet.

Bei vier von 41 Fallpatientinnen (9,8%) und zwei von 164 Kontrollen (1,2%) trat in der Indexschwangerschaft eine Plazenta previa auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,004$; asymptotische Signifikanz zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson) mit einem OR von 8,757 (95% CI 1,545-49,614) (vgl. Tabelle 24).

Zwei Fallpatientinnen machten keine Angabe zu Plazenta previa. Eine der beiden gebar per vaginal-operativer Entbindung, die andere gab Geburtsstillstand als Indikation für den Kaiserschnitt an. Wir nahmen für die statistischen Berechnungen an, dass diese beiden Patientinnen keine Plazenta previa hatten, um ein Confounding durch fehlende Daten zu vermeiden. Die Berechnungen nur anhand der vorhandenen Daten führten zu einem vergleichbaren Ergebnis: Plazenta previa bei vier von 39 Fallpatientinnen (10,3%) bzw. bei zwei von 164 Kontrollen (1,2%); $p=0,003$; $OR=9,257$; 95% CI: 1,631-52,544.

Bei Datenerhebung mit Fragebogen bestand die Gefahr, dass Patientinnen als medizinische Laien nicht zwischen Plazenta previa und anderen Plazentainsertionsstörungen differenzierten. Wir führten darum eine weitere Berechnung durch, in der wir bei den Kontrollen Plazenta previa totalis und marginalis, Vasa previa und Insertio velamentosa mit Vasa aberrantia nah am inneren Muttermund als Plazentainsertionsstörungen zusammenfassten. Mit 9,8% vs. 2,4% bei Fallpatientinnen bzw. Kontrollen ergab sich für den zusammengefassten Endpunkt Plazentainsertionsstörungen ein OR von 4,324 (95% CI 1,034-18,093). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,030$) (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 25: Plazentainsertionsstörungen bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	OR (95% CI)	p
Plazentainsertionsstörungen (Plazenta previa, Vasa previa, Vasa aberrantia nah am inneren Muttermund), n (Anteil)	4 (9,8%)	4 (2,4%)	4,324 (1,034-18,093)	0,030°
keine Angabe zu Plazentainsertionsstörungen, n (Anteil)	2 (4,9%)	0		

OR: binär logistische Regression
 °asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson)
 Fehlende Angaben bei den Fallpatientinnen wurden in Berechnungen als ‚nein‘ gewertet.

Fallpatientinnen mit DIE gaben mehr stationäre Aufenthalte in der Schwangerschaft an als Kontrollen (22% vs. 13,4%). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Fallpatientinnen mit stationärem Aufenthalt in der Schwangerschaft blieben im Median fünf Nächte stationär, während Kontrollen mit stationärem Aufenthalt in der Schwangerschaft im Median nur drei Nächte stationär blieben. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Dokumentation zu Gestationshypertonie für die Kontrollen erwies sich als unzureichend. Eine Auswertung zu diesem Endpunkt erfolgte darum nicht.

Wir fanden keine Unterschiede bezüglich Präeklampsien, PPRM, Plazentalösungsstörungen oder Lageanomalien zwischen Fallpatientinnen mit DIE und Kontrollen ohne EM (vgl. Tabelle 24).

3.2.4.2 Kindliches Outcome

Das Outcome der Kinder der Fallpatientinnen mit DIE unterschied sich kaum vom Outcome der Kinder der Kontrollen ohne EM (vgl. Tabelle 26). Alle eingeschlossenen Schwangerschaften endeten in Lebendgeburten. Vermutlich starb keines der Kinder in den ersten sieben Tagen nach Geburt, wobei diese Angabe für 66 von 164 Kontrollen fehlt, da die Mütter zusammen mit ihren Kindern weniger als sieben Tage nach Geburt aus der Klinik entlassen wurden.

Der Nabelarterien-pH der Neugeborenen zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der pH der Kinder der Kontrollen war statistisch signifikant niedriger als bei den Kindern der Fallpatientinnen (7,24 vs. 7,28, $p=0,007$). Der mediane Nabelarterien-pH beider Gruppen lag über 7,20 und der Anteil der Kinder mit einem Nabelarterien-pH unter 7,20 bzw. unter 7,10 unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Sechs der 41 Fallpatientinnen machten keine Angabe zum Nabelarterien-pH, während nur für eine Kontrolle kein Nabelarterien-pH dokumentiert war.

Die Apgar-Werte der Kinder aus beiden Gruppen fünf und zehn Minuten nach Geburt waren vergleichbar. Fünf von 41 Fallpatientinnen machten keine Angabe zum Apgar.

Die Neugeborenen aus beiden Gruppen waren mit einem medianen Geburtsgewicht von 3.330g bzw. 3.322,5g in etwa gleich schwer und lagen im Median etwas unter der 50. Perzentile für Gestationsalter und Geschlecht. Die Rate von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter der 10. bzw. über der 95. Perzentile war in beiden Gruppen vergleichbar (vgl. Tabelle 26).

Tabelle 26: Outcome der Neugeborenen von Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	OR (95% CI)	p
Lebendgeburt, <i>n</i> (Anteil)	41 (100%)	164 (100%)		
Tod des Kindes in den ersten 7 Tagen nach Geburt, <i>n</i> (Anteil)	0	0 n=98		
Nabelarterien-pH des Kindes bei Geburt, Median (SD; Minimum - Maximum)	7,28 (0,084; 7,12-7,42) n=35	7,24 (0,070; 7,00-7,40) n=163		0,007*
Nabelarterien-pH des Kindes bei Geburt <7,20, <i>n</i> (Anteil)	7 (20,0%) n=35	47 (28,8%) n=163	0,617 (0,252-1,510)	0,287°
Nabelarterien-pH des Kindes bei Geburt <7,10, <i>n</i> (Anteil)	0 n=35	5 (3,1%) n=163		0,294°
Apgar nach 5 Minuten Median (SD; Minimum - Maximum)	10 (0,811; 7-10) n=36	10 (0,849; 6-10)		0,936*
Apgar nach 5 Minuten <7, <i>n</i> (Anteil)	0 n=36	3 (1,8%)		0,414°
Apgar nach 10 Minuten Median (SD; Minimum - Maximum)	10 (0,717; 7 - 10) n=36	10 (0,682; 7 - 10)		0,388*
Apgar nach 10 Minuten <7, <i>n</i> (Anteil)	0 n=36	0		
Geburtsgewicht in g, Median (SD; Minimum - Maximum)	3330 (518,339; 1700-4070)	3322,5 (628,000; 620-4430)		0,868*
Gewichtspersentile des Neugeborenen, Median (SD; Minimum - Maximum)	41 (26,274; 2-94)	40 (27,863; 2-98)		0,986*
Mangelgeburt: Neugeborene mit Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, <i>n</i> (Anteil)	5 (12,5%)	15 (9,1%)	1,380 (0,471-4,045)	0,556°
Makrosomie: Neugeborene mit Geburtsgewicht über der 95. Perzentile, <i>n</i> (Anteil)	0	5 (3,0%)		0,258°

*asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben)

°asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson)

3.2.4.3 Seltene schwere Komplikationen in der Schwangerschaft

Tabelle 27: Seltene schwere Komplikationen in der Schwangerschaft bei Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose im Vergleich zu Kontrollen ohne Endometriose

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	p
spontane Uterusruptur in der Schwangerschaft ohne Wehentätigkeit	0	0	
Uterusruptur unter Geburtswehen	0	0	
spontane Darmperforation in der Schwangerschaft	0	0	
spontanes Hämoperitoneum in der Schwangerschaft	0	0	
vorzeitige Plazentalösung	0	1 (0,6%)	0,616°
Plazenta increta oder percreta	0	0	

°asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson)

Eine Uterusruptur, eine spontane Darmperforation, ein spontanes Hämoperitoneum in der Schwangerschaft oder eine Plazenta increta bzw. percreta trat in keiner der beiden Gruppen auf. Bei einer Kontrolle wurde wegen Verdacht auf eine vorzeitige Plazentalösung oder Randsinusblutung ein Kaiserschnitt durchgeführt (vgl. Tabelle 27).

Im Fragebogen wurden potentielle Fallpatientinnen gebeten, Freitextangaben zu weiteren Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft zu machen. Drei Fallpatientinnen machten hier Angaben, die noch nicht im Rahmen der untersuchten Endpunkte erhoben worden waren: Bei einer Patientin kam es zu einem Harnverhalt und einem Zervixriss, eine Patientin berichtete von einem nicht näher spezifizierten Dammriss und eine Patientin stillte wegen blutiger Mamillensekretion ab.

3.2.4.4 Subjektiven Patientinnenperspektive auf Schwangerschaft bei Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose

Weniger als die Hälfte der Fallpatientinnen, bei denen vor Beginn der Indexschwangerschaft bereits eine EM bekannt war, wurden in der Schwangerschaftsvorsorge bzw. in der Entbindungsklinik auf EM bzw. AM als Risikofaktor in der Schwangerschaft angesprochen.

Etwa die Hälfte der Patientinnen mit Erstdiagnose vor der Indexschwangerschaft hätten sich vor der ersten Schwangerschaft durch den*die Frauenärzt*in, in der Schwangerschaftsvorsorge und in der Entbindungsklinik mehr Beratung zu EM bzw. AM als Risikofaktor in der Schwangerschaft gewünscht. Die Patientinnen mit Erstdiagnose einer EM nach der

Indexschwangerschaft gaben einen noch höheren ungedeckten Beratungsbedarf an (vgl. Tabelle 28).

Tabelle 28: Antworten der Fallpatientinnen mit DIE auf Fragen zur Beratung zu Schwangerschaft bei Endometriose (n=41)

	Patientinnen mit DIE mit Erstdiagnose EM/AM vor der Indexschwangerschaft (n=26)	Patientinnen mit DIE mit Erstdiagnose EM/AM nach der Indexschwangerschaft (n=15)
Wurden Sie in der Schwangerschaft von Ihrer Frauenärztin auf Endometriose bzw. Adenomyose als Risikofaktor in der Schwangerschaft angesprochen?		
ja	12 (46,2%)	0 (0%)
nein	14 (53,8%)	15 (100%)
Wurden Sie in der Entbindungsklinik auf Endometriose bzw. Adenomyose als Risikofaktor in der Schwangerschaft angesprochen?		
ja	9 (34,6%)	0 (0%)
nein	17 (65,4%)	15 (100%)
Hätten Sie sich mehr Beratung zu Endometriose bzw. Adenomyose als Risikofaktor in der Schwangerschaft gewünscht ...		
... vor der ersten Schwangerschaft durch die Frauenärztin?		
ja	12 (46,2%)	12 (80,0%)
nein	13 (50,0%)	1 (6,7%)
keine Angabe	1 (3,8%)	2 (13,3%)
... in der Schwangerschaftsvorsorge?		
ja	15 (57,7%)	11 (73,3%)
nein	10 (38,5%)	2 (13,3%)
keine Angabe	1 (3,8%)	2 (13,3%)
... in der Entbindungsklinik?		
ja	15 (57,7%)	12 (66,7%)
nein	10 (38,5%)	4 (22,2%)
keine Angabe	1 (3,8%)	2 (11,1%)

23 Fallpatientinnen machten Freitextangaben dazu, was sie sich zusätzlich an Beratung zum Thema Schwangerschaft bei AM und DIE gewünscht hätten. Ihre Antworten zeigen, wie heterogen die Qualität der Beratung und Betreuung bei Schwangerschaft mit DIE in Deutschland

ist: Vier Fallpatientinnen waren sehr zufrieden („Ich hatte tolle Ärzte und wurde rundum gut beraten.“). Vier Fallpatientinnen und eine Teilnehmerin an der Befragung mit einer sehr komplikationsreichen Drillingschwangerschaft wünschten sich „Beratung über die Risiken“. Gleichzeitig merkten zwei Teilnehmerinnen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, an, mehr Beratung hätte sie „wahrscheinlich eher verunsichert und noch mehr Ängste geschürt“.

Acht Fallpatientinnen gaben einen konkreten ungedeckten Beratungsbedarf zu Schwangerschaft bei DIE bzw. AM an; unter anderem zu Frühgeburt, reproduktionsmedizinischen Maßnahmen sowie deren Risiken und Erfolgchancen, Geburtskomplikationen, Risiken für das ungeborene Kind, mögliche Therapien während der Schwangerschaft und zum Geburtsmodus (vgl. Tabelle 31).

80,5% der Fallpatientinnen (33 von 41) befanden, dass „Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose [i]hrer Meinung nach als Risikoschwangerschaften behandelt werden“ sollten (vgl. Tabelle 29).

Tabelle 29: Bedeutung der Endometriose bzw. Adenomyose für die Familienplanung der Fallpatientinnen (n=41)

	Patientinnen mit DIE mit Erstdiagnose EM/AM vor der Indexschwangerschaft (n=26)	Patientinnen mit DIE mit Erstdiagnose EM/AM nach der Indexschwangerschaft (n=15)
Stellen Sie sich vor, Sie hätten schon sehr jung erfahren, dass Sie Endometriose bzw. Adenomyose haben. Hätten Sie Ihre Familienplanung dann anders gestaltet?		
ja	15 (57,7%)	5 (33,3%)
nein	9 (34,6%)	9 (60,0%)
keine Angabe	2 (7,7%)	1 (6,7%)
Sollten Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose Ihrer Meinung nach als Risikoschwangerschaften behandelt werden?		
ja	21 (80,8%)	12 (80,0%)
nein	5 (19,2%)	3 (20,0%)

Knapp die Hälfte der Fallpatientinnen (20 von 41) gaben an, Sie hätten ihre Familienplanung anders gestaltet, wenn sie schon sehr jung erfahren hätten, dass Sie EM bzw. AM haben (vgl. Tabelle 29). Dabei stimmten insbesondere Patientinnen mit Erstdiagnose vor der Indexschwangerschaft dieser Aussage zu, während 60% der Fallpatientinnen mit Erstdiagnose

nach der Indexschwangerschaft angeben, Sie hätten Ihre Familienplanung auch bei einer früheren Erstdiagnose nicht anders gestaltet.

Sechs Fallpatientinnen beantworteten die offene Frage, was sie sich zusätzlich an Beratung zum Thema Schwangerschaft bei AM und DIE gewünscht hätten, mit Aussagen wie „Ich hätte mir tatsächlich einfach nur gewünscht zu erfahren, dass ich unter einer Endometriose leide [...]“. Auch drei Teilnehmerinnen an der Patientinnenbefragung, die ausgeschlossen wurden, weil sie keine Kinder bzw. Zwillinge geboren hatten, hätten sich eine frühere Diagnose ihrer Erkrankung gewünscht. Zudem wünschten sich vier Fallpatientinnen „mehr Aufmerksamkeit durch Ärzte bei Beschwerden, auch wenn diese nicht sichtbar sind“ und drei Fallpatientinnen gaben an, Frauenärzt*innen und medizinisches Personal würden sich oft zu schlecht mit EM auskennen. Eine Fallpatientin forderte „keine jahrelangen Wartezeiten und ‚Probiersachen‘ bei ausbleibender Schwangerschaft, sondern zügige Überweisung an Kinderwunschzentrum“.

Gleichzeitig wünschten sich drei der Teilnehmerinnen, die keine Kinder geboren hatten, Respekt und Verständnis für ihre bewusste Entscheidung keine Kinder zu bekommen:

„Ich war nie schwanger und, wenn alles gut läuft, werde ich es auch nie werden. Ich verstehe, dass Schwangerschaft ein großes Thema bei vielen Frauen mit Endometriose ist, allerdings würde ich mir wünschen, dass Frauen ohne Kinderwunsch a) geglaubt wird [...] b) Therapiemöglichkeiten angeboten werden, die nicht auf das Erhalt der Fruchtbarkeit fokussiert sind. [...]“

Eine Fallpatientin schrieb:

„Mit der Schwangerschaft musste ich mir eine neue gynäkologische Praxis suchen. Danach war die Endometriose kein Thema mehr, als würde sie von der Schwangerschaft geheilt. Auch nach den OP's 1991 wurde mir mitgeteilt, dass eine Schwangerschaft das beste Mittel gegen eine Endometriose sei.“

Dass das für die Fallpatientinnen nicht der Fall war, zeigten die Antworten auf die Frage nach Symptomen während und nach der Indexschwangerschaft durch AM bzw. DIE: Viele der Fallpatientinnen gaben eine Besserung der Symptome während der ersten Schwangerschaft an. Nach der ersten Schwangerschaft waren die Symptome bei über der Hälfte der Fallpatientinnen genauso wie oder sogar schlimmer als vorher (vgl. Tabelle 30).

Tabelle 30: Angaben der Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose zu endometriosebedingten Symptomen während und nach der Schwangerschaft (n=41)

	Patientinnen mit DIE mit Erstdiagnose EM/AM vor der Indexschwangerschaft (n=26)	Patientinnen mit DIE mit Erstdiagnose EM/AM nach der Indexschwangerschaft (n=15)
Wie waren Ihre Symptome durch Endometriose bzw. Adenomyose während der ersten Schwangerschaft?		
besser als vor der ersten Schwangerschaft	17 (65,4%)	4 (26,7%)
genauso wie vor der ersten Schwangerschaft	7 (26,9%)	4 (26,7%)
schlimmer als vor der ersten Schwangerschaft	2 (7,7%)	0
keine Angabe	0	7 (46,7%)
Wie waren Ihre Symptome durch Endometriose bzw. Adenomyose nach der ersten Schwangerschaft?		
besser als vor der ersten Schwangerschaft	12 (46,2%)	1 (6,7%)
genauso wie vor der ersten Schwangerschaft	9 (34,6%)	3 (20,0%)
schlimmer als vor der ersten Schwangerschaft	5 (19,2%)	5 (33,3%)
keine Angabe	0	7 (46,7%)

Tabelle 31: Auswertung der Freitextantworten der eingeschlossenen Fallpatientinnen mit tief infiltrierender Endometriose auf die Frage "Was hätten Sie sich zusätzlich an Beratung zum Thema Schwangerschaft bei Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose gewünscht?"

	Fallpatientinnen (n=23)
konkreter ungedeckter Beratungsbedarf zu Schwangerschaft mit AM bzw. DIE	9
<i>Ich hatte tolle Ärzte und wurde rundum gut beraten.</i>	4
<i>Beratung über die Risiken</i>	4
<i>Ich hätte mir tatsächlich einfach nur gewünscht zu erfahren, dass ich unter einer Endometriose leide [...]</i>	6
<i>[...] Beschwerdeanzeichen ernster nehmen</i>	4
<i>Das[s] Frauenärzte generell besser informiert sind bzw. das Thema ernster nehmen. [...]</i>	3
<i>[...] Mit der Schwangerschaft musste ich mir eine neue gynäkologische Praxis suchen. Danach war die Endometriose kein Thema mehr, als würde sie von der Schwangerschaft geheilt. [...]</i>	1
<i>[...] zügige Überweisung an Kinderwunschzentrum.</i>	1

Die kursiv gesetzten Textpassagen sind wörtliche Zitate aus den Antworten der Teilnehmerinnen. Mehrfachnennungen möglich.

3.3 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Tabelle 32 fasst die Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse und der Fall-Kontroll-Studie zu geburtsmedizinischen Komplikationen bei Patientinnen mit AM bzw. DIE zusammen.

Tabelle 32: Zusammenfassung der Hauptergebnisse der systematischen Literaturanalyse und der Fall-Kontroll-Studie zu geburtsmedizinischen Komplikationen bei Patientinnen mit Adenomyose bzw. tief infiltrierender Endometriose

Endpunkte	systematische Literaturanalyse		Fall-Kontroll-Studie
	AM	DIE	
Frühgeburt			
Frühgeburt	↑	(↑)	(↑)
medianes Schwangerschaftsalter bei Geburt	↓	(↓)	~
Geburtsmodus			
Geburt per Kaiserschnitt	↑	(↑)	~
Komplikationen in der Schwangerschaft			
Plazentainsertionsstörungen	↑	↑	↑
vorzeitige Plazentalösung	(↑)	(↑)	~
Gestationshypertonie	↑	↑	keine Daten
Präeklampsie	↑	~	~
PPROM	↑	keine Daten	~
Kindliches Outcome			
Geburtsgewicht	↓	~	~
Geburtsgewichtspertzenteile	keine Daten	~	~
Mangelgeburt	↑	~	~
Nabelarterien-pH	~	~	~
5-Minuten-Apgar	~	~	~

↑: Outcome signifikant häufiger bzw. größer bei Exposition als in der Vergleichsgruppe
 (↑): z.T. widersprüchliche Ergebnisse; Outcome vermutlich häufiger bzw. größer bei Exposition als in Vergleichsgruppe
 ↓: Outcome signifikant seltener bzw. kleiner bei Exposition als in der Vergleichsgruppe
 (↓): z.T. widersprüchliche Ergebnisse; Outcome vermutlich seltener bzw. kleiner bei Exposition als in Vergleichsgruppe
 ~: kein signifikanter Zusammenhang zwischen Exposition und diesem Outcome
 keine Daten: keine publizierten Ergebnisse zu diesem Outcome bei Exposition bzw. in der Fall-Kontroll-Studie nicht untersucht

4 Diskussion

4.1 Archimetrose als gemeinsame Grunderkrankung der Adenomyose und tief infiltrierenden Endometriose

Bei über der 90% der Fallpatientinnen mit DIE in unserer Fall-Kontroll-Studie wurde im Verlauf eine AM diagnostiziert. Damit lassen sich die Effekte von AM und DIE auf Schwangerschaft und Geburt anhand unserer Daten nicht differenzieren.

Unter anderem Bruun *et al.*⁷⁷, sowie Exacoustos *et al.*³² fordern, dass Untersuchungen zu Schwangerschaft bei Patientinnen mit EM bzw. DIE AM als Confounder berücksichtigen. Scala *et al.* gaben an, in ihrer Studie zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit verschiedenen Formen von EM alle Patientinnen mit AM ausgeschlossen zu haben⁸⁵. Die Ergebnisse unserer Literaturanalyse deuten darauf hin, dass AM mit einer höheren Kaiserschnitttrate, Frühgeburt, Plazentainsertionsstörungen, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und einem geringeren Geburtsgewicht der Neugeborenen assoziiert ist.

Zwei Studien mit sehr geringen Fallzahlen untersuchten, ob die zusätzliche Diagnose einer AM bei Patientinnen DIE und/oder OE das Risiko für geburtsmedizinische Komplikationen erhöht:

Scala *et al.*⁸⁸ differenzierten dabei zwischen diffuser (n=38) und fokaler (n=20) AM. Sie schlossen Mehrlingsschwangerschaften aus, adjustierten aber nicht für weitere Confounder. Die Neugeborenen der Mütter mit diffuser AM waren im Median um ca. 500g leichter, lagen auf einer niedrigeren Gewichtsperzentile (22,1 vs. 49,4) und wiesen häufiger ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile für Gestationsalter und Geschlecht auf (OR=3,744; 95% CI 1,158-12,099) als die Kinder aus der Kontrollgruppe. All diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Subgruppe mit fokaler AM unterschied sich in keinem der Parameter zum neonatalen Outcome signifikant von der Kontrollgruppe. Bei Patientinnen mit AM (insbesondere diffuser AM) kam es häufiger zu einer Präeklampsie als bei den Kontrollen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Exacoustos *et al.*³² verglichen eine Subgruppe von 24 Geburten bei Patientinnen mit AM und DIE mit 17 Geburten bei Patientinnen mit DIE ohne AM. Bei den Patientinnen mit AM kam es häufiger zu einer Plazenta Previa, einer Gestationshypertonie, einem PPRM und einer Geburt

per Kaiserschnitt als bei den Patientinnen ohne AM, aber keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant.

Die Ergebnisse unserer Fall-Kontroll-Studie und die klinische Erfahrung am Endometriosezentrum zeigen, dass eine DIE ohne gleichzeitig bestehende AM im Patientinnenkollektiv am Endometriosezentrum der Charité in Berlin enorm selten ist. Lazzeri *et al.* machten eine ähnliche Beobachtung bei italienischen Patientinnen, die wegen DIE operiert wurden⁸⁹. Kunz *et al.* bestätigten durch aufwendige radiologische Untersuchungen bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch und EM in Deutschland die starke Assoziation zwischen AM und EM⁹⁰. Nach ENZIAN wird AM als eine Ausprägung der DIE klassifiziert²¹.

Entsprechend den Überlegungen von Leyendecker *et al.* betrachten wir AM, EM und auch DIE als Ausprägungen der gleichen Grunderkrankung – der sogenannten Archimetrose. Eine AM stellt dabei eine Ausprägung der Archimetrose dar, die im zeitlichen Verlauf früher auftritt. Eine DIE wäre dementsprechend eine schwerere Ausprägung, die im zeitlichen Verlauf später auftritt¹⁹.

Wir nehmen an, dass die Fälle in unserer Studie repräsentativ für Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE in Deutschland sind – nicht obwohl, sondern vielmehr weil bei fast allen auch eine AM bestand. Die differenzierte Untersuchung der pathophysiologischen Auswirkungen der verschiedenen Ausprägungen und Schweregrade einer Archimetrose auf Schwangerschaft und neonatales Outcome stellt eine große Herausforderung für zukünftige Untersuchungen dar.

4.2 Frühgeburt

In unserer fragebogenbasierten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie kam es in primiparen Einlingsschwangerschaften bei Fallpatientinnen mit DIE mit 12,2% fast doppelt so häufig zu einer Frühgeburt wie bei Kontrollpatientinnen ohne EM (6,7%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,241$; asymptotische Signifikanz; zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson).

In einer systematischen Analyse der vorhandenen Literatur wurden drei Fall-Kontroll-Studien zu Frühgeburt bei Patientinnen mit DIE identifiziert. Zwei Studien zeigten eine signifikante Assoziation zwischen DIE und Frühgeburt^{32,87}, adjustierten jedoch nicht für wichtige Confounder wie Parität, mütterliches Alter und Konzeptionsmodus. Nirgianakis *et al.*, die 62 Fälle und 186 Kontrollen zu vorangegangenen Kaiserschnitten, Parität, Konzeptionsmodus und mütterlichem

Alter matchten und Mehrlingsschwangerschaften ausschlossen, kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie unsere Fall-Kontroll-Studie (Nirgianakis *et al.*: 12,9% vs. 7% Frühgeburten; Unterschied statistisch nicht signifikant⁴³).

Mannini *et al.*, Jacques *et al.* und Vercellini *et al.* verglichen in Fall-Kontroll-Studien die Frühgeburtsraten bei Patientinnen mit DIE und Patientinnen mit OE und/oder SUP. Die Patientinnen mit DIE hatten dabei erhöhte Frühgeburtsraten, wobei dieser Unterschied nicht in allen drei Studien statistisch signifikant war^{31,87,91}.

Es wurden eine prospektive japanweite Geburtskohortenstudie sowie vier retrospektive Fall-Kontroll-Studien zu Frühgeburt bei Patientinnen mit AM identifiziert. In allen fünf Studien war AM signifikant mit Frühgeburt assoziiert^{40,66,79,82,83}.

Exacoustos *et al.* fanden in einer Subgruppenanalyse in ihrer Studie zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem posterioren DIE-Herd von mehr als zwei Zentimetern nach Operation keinen Unterschied in den Frühgeburtsraten zwischen Patientinnen mit nur DIE und Patientinnen mit DIE und AM³².

Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) sammelt im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherung zur Perinatalmedizin die gemeldeten Daten zu allen Krankenhausgeburten in Deutschland und veröffentlicht jährlich eine Auswertung⁹². Die Bundesauswertung 2019 bezieht sich auf 750.996 Mütter, die 765.636 Kinder gebären. 3,8% der Neugeborenen waren Mehrlinge. 36,99% der Frauen waren dabei zum ersten Mal schwanger und 46,21% primipar. Bei 3,88% der Schwangeren mit geeigneter Dokumentation bestand Z.n. Sterilitätsbehandlung und 25,1% der Schwangeren waren 35 Jahre oder älter⁹³. Die Frauen aus der Bundesauswertung waren damit etwas älter und hatten deutlich seltener eine IVF/ICSI in Anspruch genommen als unsere Studienpopulation. Die Zahlen des IQTIG stellen eine für die Geburtsmedizin in Deutschland repräsentative Kontrollgruppe dar, die sich jedoch bezüglich mütterlichem Alter, Parität, Konzeptionsmodus und Mehrlingsschwangerschaften deutlich von unserer Studienpopulation unterscheidet. Die Frühgeburtsrate der Fallpatientinnen in unserer Fall-Kontroll-Studie lag mit 12,2% über der Frühgeburtsrate von 8,42% aus der IQTIG-Auswertung für 765.636 Krankenhausgeburten in Deutschland 2019, obwohl in dieser 3,8% der Neugeborenen Mehrlinge waren (vgl. Tabelle 33).

Tabelle 33: Vergleich der Ergebnisse mit den Zahlen aus der Bundesauswertung Geburtshilfe 2019 des deutschen Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	Bundesauswertung Geburtshilfe 2019 Deutschland (IQTIG) ⁹³ (n=750.996 Schwangere)
primipar	100%	100%	46,21%
Einlingsschwangerschaft	100%	100%	98,1%
Alter über 34 Jahre	9,8%	9,8%	25,1%
Z.n. Sterilitätsbehandlung	31,7%	31,7%	3,88% (n=596.424 Schwangere)

	Patientinnen mit DIE (n=41)	Kontrollen ohne EM (n=164)	Bundesauswertung Geburtshilfe 2019 Deutschland (IQTIG) (n=765.636 Kinder)
Frühgeburt	12,2%	6,7%	8,42%
Kaiserschnitt	34,1%	31,7%	31,66%
Mehrlinge	0%	0%	3,8%
Plazenta previa	9,8%	1,2%	0,19 % (als Aufnahmediagnose zur Entbindung, n=750.996 Schwangere)
Kindslage bei Geburt			
Schädellage	92,7%	93,9%	93,92%
Beckenendlage	4,9%	5,5%	5,32%
Quer- oder Schräglage	0%	0,6%	0,61%
keine Angabe	2,4%	0%	0,2%
weibliches Neugeborenes	46,3%	47,6%	48,66%
männliches Neugeborenes	53,7%	52,4%	51,29%
Lebendgeburt	100%	100%	99,61%
Tod des Kindes in den ersten 7 Tagen nach Geburt	0%	0% (n=98)	0,13% (47,71% keine Angabe)
Nabelarterien-pH <7,20	20,0% (n=35)	28,8% (n=163)	16,96% (n=755.724 Lebendgeborene mit BGA der Nabelarterie)
Nabelarterien-pH <7,10	0% (n=35)	3,1% (n=163)	2,31% (n=762.688 Lebendgeborene)
Apgar nach 5 Minuten <7	0% (n=36)	1,8%	1,32% (n=762.688 Lebendgeborene)
Apgar nach 10 Minuten <7	0% (n=36)	0%	0,44% (n=762.688 Lebendgeborene)
Geburtsgewicht <10. Perzentile	12,5%	9,1%	9,77% (n=761.947 Lebendgeborene mit Gestationsalter von 22 bis 43)

Leone *et al.* hatten in ihrem Review 2017 vermutet, die hohe Frühgeburtsrate bei DIE sei vielleicht nicht durch die Erkrankung selbst sondern vielmehr iatrogen durch das Verhalten von Behandler*innen bedingt:

“An intriguing challenge of future studies will be to distinguish between spontaneous and iatrogenic preterm birth, answering the question of whether endometriosis per se may cause uterine contractions and preterm labor or may create clinical or behavioral conditions (bleeding, abdominal pain, anxiety in the operators) that can result in a CS in early gestational ages.”⁴⁴

Beim Vergleich von Fall- und Kontrollpatientinnen mit Frühgeburt in unserer Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied bezüglich iatrogenen Frühgeburt, im Sinne einer bewusst induzierten oder in Kauf genommenen Frühgeburt durch medikamentöse Einleitung oder Kaiserschnitt.

Eine mögliche Erklärung für eine erhöhte Frühgeburtsrate bei Patientinnen mit DIE ist die Häufung von Plazentainsertionsstörungen: In unserer Fall-Kontroll-Studie gaben drei von fünf Fallpatientinnen mit Frühgeburt eine Plazenta previa mit Blutung als wahrscheinlichsten Grund für die Frühgeburt an.

Bei Patientinnen mit EM kommt es zu chronischen Entzündungsprozessen im eutopen Endometrium und intraperitoneal. Im Rahmen der physiologischen Geburt bedingen prostaglandinabhängige inflammatorische Prozesse Zervixreifung, Blasensprung und Wehenbeginn. Bei Patientinnen mit EM könnte ein pro-inflammatorisches Milieu in Gebärmutter und Peritonealraum eine Frühgeburt begünstigen³⁹⁻⁴¹.

Wir vermuten, dass DIE einen Risikofaktor für eine Frühgeburt darstellt, obwohl wir dies in unserer Fall-Kontroll-Studie nicht mit statistisch signifikanten Ergebnissen zeigen konnten. Grund für die mangelnde statistische Signifikanz unserer Ergebnisse könnte die zu geringe Fallzahl sein. Zudem adjustierten wir durch enge Einschlusskriterien und Matching für wichtige Confounder. Das Zusammenspiel aus DIE als Grunderkrankung, höherem Alter bei der ersten Geburt, Konzeption per IVF/ICSI und ggf. Mehrlingsschwangerschaft können das tatsächliche Frühgeburtsrisiko bei Patientinnen mit DIE noch weiter erhöhen.

4.3 Kaiserschnitt

In unserer fragebogenbasierten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie fanden wir keine erhöhte Kaiserschnitttrate in primiparen Einlingsschwangerschaften bei Patientinnen mit DIE im Vergleich zu Kontrollen ohne EM (34,1% vs. 31,7%; $p=0,765$; asymptotische Signifikanz;

zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson). Fälle und Kontrollen waren exakt zu mütterlichem Alter (+/- zwei Jahre) und einer Konzeption per IVF/ICSI gematcht.

Vier Beobachtungsstudien verglichen die Kaiserschnitttrate bei Patientinnen mit DIE und Kontrollen ohne EM. Die Kaiserschnitttrate der Patientinnen mit DIE war in allen vier Studien höher als die der Kontrollen, wobei dieser Unterschied nur in zwei Studien statistisch signifikant war^{32,43,86,87}. Die Kaiserschnitttraten der Patientinnen mit DIE lagen zwischen 32,3% bei Nirgianakis *et al.*⁴³ und 68,3% bei Exacoustos *et al.*³². Dabei unterschieden sich auch die Kaiserschnitttraten der Kontrollgruppen sehr deutlich, was einen Vergleich der Ergebnisse erschwert (21% bei Nirgianakis *et al.* vs. 43,3% bei Exacoustos *et al.*).

Schwangere mit AM gebären in den in der Literaturanalyse identifizierten Studien häufiger per Kaiserschnitt als Schwangere ohne AM, wobei auch hier vielfach nicht für wichtige Confounder adjustiert wurde^{66,79,82,83}.

Wir nehmen an, dass ein Grund für diese deutliche Heterogenität der Ergebnisse der unterschiedliche Umgang der Studien mit wichtigen Confoundern wie Parität, vorangegangenen Kaiserschnitten, Konzeptionsmodus und Mehrlingsschwangerschaften ist.

In der Fall-Kontroll-Studie von Exacoustos *et al.* lag beispielsweise der Anteil an Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion in der Fall-Gruppe bei 43,9%, während in die Kontroll-Gruppe nur spontan entstandene Schwangerschaften eingeschlossen wurden. Auch Alter und Parität von Fällen und Kontrollen unterschieden sich signifikant (Zahlen nicht in der Publikation). 68,3% der Fallpatientinnen und 43,3% der Kontrollen gebären per Kaiserschnitt (OR 2,817; 95% CI 1,404-5,651)³². Auch Uccella *et al.* und Mannini *et al.* adjustierten nicht für mütterliches Alter und ART und fanden erhöhte Kaiserschnitttraten bei Patientinnen mit DIE^{86,87}.

Die Kaiserschnitttrate ist neben den Risikofaktoren des Patientinnenkollektivs immer auch von einer Vielzahl soziokultureller und struktureller Faktoren abhängig^{94,95}. Das wäre eine weitere Erklärung dafür, dass sich die Kaiserschnitttraten bei Patientinnen mit DIE in unterschiedlichen Studien stark unterscheiden – abhängig von Zeitpunkt und Ort der Patientinnenrekrutierung und Art des Krankenhauses, in dem die Patientinnen gebären.

Die Kaiserschnitttrate in beiden Gruppen unserer Fall-Kontroll-Studie war ähnlich wie die in der Auswertung des IQTIG für 765.636 Geburten 2019 in Deutschland (31,66%) (vgl. Tabelle 33).

Tabelle 34: Robson Classification Report Table für Fallpatientinnen mit DIE, Kontrollen ohne EM und Krankenhausgeburten 2019 in Deutschland entsprechend der Bundesauswertung Geburtshilfe des IQTIG (IQTIG-Zahlen auf korrespondierende Gruppen reduziert)⁹³

Robson Group		n of CS in group	n of women in group	Group Size	Group CS rate	Absolute group contribution to overall CS rate	Relative group contribution to overall CS rate
				n of women in the group / total n of women	n of CS in the group / total n of women in group	n of CS in the group / total n of women	n of CS in the group / total n of CS
Robson Gruppe 1&2 Primipara Einlingsgeburten aus Schädellage >37+0 SSW	IQTIG 2019	77.934	294.586	81,9%	26,5%	21,7%	66,1%
	Kontrollen	39	146	89,0%	26,7%	23,8%	75,0%
	Fälle	10	33	80,5%	30,3%	24,3%	71,4%
Robson Gruppe 6 Primipara Einlingsgeburten aus Beckenendlage	IQTIG 2019	19.270	20.952	5,8%	92,0%	5,4%	16,4%
	Kontrollen	9	9	5,5%	100%	5,5%	17,3%
	Fälle	0	2	4,9%	0%	0%	0%
Robson Gruppe 9 Einlingsgeburten aus Quer- oder Schräglage	IQTIG 2019	2.798	2.798	0,8%	100%	0,8%	2,4%
	Kontrollen	1	1	0,6%	100%	0,1%	1,9%
	Fälle	-	-	-	-	-	-
Robson Gruppe 10 Einlingsgeburten aus Schädellage <37+0 SSW	IQTIG 2019	17.070	40.411	11,2%	42,2%	4,7%	14,5%
	Kontrollen	3	8	4,9%	37,5%	1,8%	5,8%
	Fälle	4	5	12,2%	80,0%	9,8%	28,6%
nicht klassifiziert	IQTIG 2019	750	1.114	0,3%	67,3%	0,2%	0,6%
	Kontrollen	-	-	-	-	-	-
	Fälle	0	1	2,4%	0%	0%	0%
gesamt	IQTIG 2019	117.822	359.861	100%	32,7%	32,7%	100%
	Kontrollen	52	164	100%	31,7%	31,7%	100%
	Fälle	14	41	100%	34,1%	34,1%	100%

Klassifikation aller Geburten in zehn sich gegenseitig ausschließenden Gruppen. Unterscheidung nach Ein- oder Mehrlingsschwangerschaften, Kindslage bei Geburt, Gestationsalter, Parität, vorangegangenem Kaiserschnitt und dem Auftreten spontaner Wehen⁹⁶. Nur Gruppen 1, 2, 6, 9 in der Tabelle (primipare Einlingsgeburten). Gruppen 1 und 2 (Primipare Einlingsgeburten >37+0SSW aus Schädellage mit bzw. ohne spontane Wehen) wegen kleiner Fallzahlen zusammengefasst.

Das IQTIG dokumentiert die Kaiserschnitttrate in der Bundesauswertung Geburtshilfe differenziert anhand der Robson-Klassifikation⁹³. Die Robson-Klassifikation ermöglicht einen standardisierten differenzierten Vergleich von Kaiserschnitttraten in verschiedenen Settings. Tabelle 34 ist die Robson Classification Report Table für Fallpatientinnen mit DIE, Kontrollen ohne EM und Krankenhausgeburten 2019 in Deutschland entsprechend der Bundesauswertung Geburtshilfe des IQTIG.

Für primipare reifgeborene Einlinge aus Schädellage (Robson Gruppe 1 und 2) lag die Kaiserschnitttrate in unserer Kontrollgruppe und der Auswertung des IQTIG bei knapp 27%. Mit 30,3% war die Kaiserschnitttrate der Fallpatientinnen mit DIE in dieser Gruppe nur unbedeutend höher.

Für frühgeborene Einlinge aus Schädellage (Robson Gruppe 10) lag die Kaiserschnitttrate in unserer Kontrollgruppe und der Auswertung des IQTIG bei etwa 40%. Die Kaiserschnitttrate der fünf Fallpatientinnen mit DIE in dieser Gruppe war mit 80% doppelt so hoch. Bei drei dieser Patientinnen war eine Plazenta previa mit Blutung Grund für die Frühgeburt und Indikation für den Kaiserschnitt.

Die Zahl an Fall- und Kontrollpatientinnen in unserer Studie reicht für eine Auswertung zu Robson Gruppe 6 und 9 (Beckenendlage bzw. Quer- und Schräglage) nicht aus.

Anders als in Vorstudien wurde für mütterliches Alter zum Zeitpunkt der Geburt und eine Konzeption durch IVF/ICSI adjustiert. Wie in der Planungsphase der Studie erwartet war der Anteil von IVF/ICSI-Schwangerschaften bei den Fallpatientinnen mit DIE mit 31,7% überdurchschnittlich hoch. So lag der Anteil der IVF/ICSI-Schwangerschaften mit 4,3% bei den 5.353 potentiellen Kontrollen (also allen primiparen Einlingsgeburten in der Klinik für Geburtsmedizin des CVK zwischen 2015 und 2019 nach Ausschluss von Müttern mit schweren Vorerkrankungen) und 3,88% in der Erhebung des IQTIG für Deutschland 2019⁹⁰ deutlich niedriger.

Über beide Gruppen hinweg endeten in unserer Fall-Kontroll-Studie 43,1% der IVF/ICSI-Schwangerschaften und nur 27,1% der spontan entstandenen Schwangerschaften mit einem Kaiserschnitt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,023$; zweiseitiger Test; Chi-Quadrat nach Pearson). Auch ein höheres mütterliches Alter war über beide Gruppen hinweg mit einer erhöhten Kaiserschnitttrate assoziiert (für jedes zusätzliche Altersjahr OR 1,090; 95% CI: 1,024-1,159; binäre logistische Regression). Wir sehen unsere Überlegungen bei Planung der

Studie und insbesondere des Matchings bestätigt. Die unterschiedlich hohe Rate an IVF/ICSI-Schwangerschaften und der heterogene Umgang mit wichtigen Confoundern ist vermutlich einer der Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der Vorstudien zur Kaiserschnitttrate in Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE.

Fälle und Kontrollen in unserer Studie unterschieden sich deutlich bezüglich Geburtsjahr (Fallpatientinnen 1967-1991, Kontrollen 1976-2000) und dem Jahr, in dem die Indexschwangerschaft endete (Fallpatientinnen 1988-2020, Kontrollen 2015-2019). Die Rate an Kaiserschnitten bei Krankenhausgeburten in Deutschland verdoppelte sich von 1991 bis 2011 von 15,3% auf 32,2%. Seitdem ging sie bis 2018 wieder auf 29,1% zurück⁹⁵. Dies könnte unsere Ergebnisse bezüglich der Kaiserschnitttrate verzerrt haben: Fallpatientinnen, die zu einem früheren Zeitpunkt gebären hatten eventuell selten Kaiserschnitte, weil dies dem allgemein üblichen Vorgehen in der Geburtsmedizin in Deutschland zum gegebenen Zeitpunkt entsprach. Ein erhöhtes Risiko für eine Geburt per Kaiserschnitt durch DIE könnte in unseren Ergebnissen dadurch nicht deutlich werden. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und den Ergebnissen von Vorstudien.

Drei Fallpatientinnen in unserer Fall-Kontroll-Studie gaben Voroperationen wegen DIE als Indikation für einen Kaiserschnitt an.

Keine der Fallpatientinnen mit DIE berichtete von einer schweren Komplikation während einer vaginalen Geburt. In Vorstudien kam es bei vaginalen Geburten bei Patientinnen mit DIE ebenfalls nicht zu mehr Komplikationen als bei Patientinnen ohne EM^{32,43}. Gleichzeitig gibt es in der Literatur Einzelfallberichte über z.T. sehr schwere Komplikationen, wie Rektumverletzungen unter Geburt bei rektovaginaler DIE⁹⁷. Die Häufigkeit dieser vermutlich sehr seltenen Komplikationen ist nicht bekannt, da Studien mit geeigneten Fallzahlen bisher fehlen.

In der Studie von Exacoustos *et al.* kam es bei Kaiserschnitten bei Patientinnen mit DIE im Vergleich zu Patientinnen ohne EM zu signifikant mehr Hysterektomien, Hämoperitoneum und Verletzungen der Harnblase³². Eine französische Beobachtungsstudie von Thomin *et al.*, die keine Kontrollgruppe einschloss, untersuchte 72 Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE. In dieser Studie kam es zu deutlich mehr Komplikationen bei den Geburten per Kaiserschnitt als bei den vaginalen Geburten. Insbesondere eine anteriore DIE war dabei zudem mit Schwierigkeiten bei der Kindsentwicklung während des Kaiserschnitts assoziiert⁹⁸.

Bei fast einem Drittel der Fallpatientinnen in unserer Fall-Kontroll-Studie, die per Kaiserschnitt gebaren (vier von 14), trat im Verlauf eine Narbenendometriose auf. Zur allgemeinen Epidemiologie der Narbenendometriose ist wenig bekannt. Ding *et al.* analysierten retrospektiv die Krankengeschichte aller 7.478 Patientinnen, die zwischen 2003 bis 2011 am Krankenhaus der Fudan Universität in ShangHai wegen einer EM operiert wurden. 3,04% der Patientinnen (227) entwickelten im Verlauf eine Narbenendometriose⁹⁹. Kaiserschnitte sind vermutlich die häufigste Ursache für eine Narbenendometriose²⁶.

Die aktuelle Datenlage rechtfertigt keine allgemeine Empfehlung zum Kaiserschnitt bei Patientinnen mit DIE. Die gemeinsame Leitlinie der deutschen, der schweizer und der österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zu EM führt explizit auf, dass „[d]ie sanierte bzw. vorhandene tief infiltrierende Endometriose [...] keine Kontraindikation für einen Spontanpartus“ darstellt³³. Die Indikation zum Kaiserschnitt sollte bei Patientinnen mit DIE entsprechend streng gestellt werden, um Komplikationen (ggf. auch langfristiger Art) zu vermeiden.

4.4 sekundäre Outcomes

4.4.1 Plazentainsertionsstörungen

In unserer Fall-Kontroll-Studie hatten Fallpatientinnen mit DIE in primiparen Einlingsschwangerschaften signifikant häufiger eine Plazenta previa als Kontrollpatientinnen ohne EM (9,8% vs. 1,2%; OR=8,757; 95% CI: 1,545-49,614; p=0,004). Eine Plazenta previa war laut Patientinnenaussage der wahrscheinlichste Grund für drei von fünf Frühgeburten und die Indikation für drei von 14 Kaiserschnitten bei den Fallpatientinnen mit DIE. Entsprechende Vorstudien fanden bei Patientinnen mit DIE ebenfalls signifikant erhöhte Raten von Plazenta previa^{32,43,86,87}. Auch AM ist laut der vorhandenen Literatur mit Plazentainsertionsstörungen assoziiert^{66,80}.

Vercellini *et al.* untersuchten primipare Einlingsschwangerschaften nach Operationen wegen EM. Schwangerschaften nach IVF/ICSI schlossen sie aus. Sie verglichen 119 Geburten bei Patientinnen mit rectovaginaler EM mit 205 Geburten bei Patientinnen mit OE und/oder SUP. Die Rate an Plazenta previa war bei den Patientinnen mit rectovaginaler EM etwa fünf mal so hoch wie bei den Patientinnen mit OE und/oder SUP (7,6% vs. 1,5%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR=5,81; 95% CI 1,53-22,03)³¹.

Laut Auswertung des IQTIG lag 2019 in Deutschland bei 2.418 von 596.424 Schwangeren mit geeigneter Befunddokumentation, entsprechend 0,41%, eine Plazenta previa vor und für 1.444 von 750.996 Schwangeren, entsprechend 0,19%, wurde eine Plazenta previa als Aufnahmediagnose in der Entbindungsklinik kodiert⁹³. Eine US-amerikanische Metaanalyse von 2009 gibt analog dazu eine internationale Prävalenz von vier auf 1.000 Geburten für Plazenta previa an¹⁰⁰. Der Vergleich mit diesen allgemeinen epidemiologischen Daten unterstreicht die hohe Rate an Plazenta previa in der Gruppe der Patientinnen mit DIE in unserer Studie.

Vercellini *et al.* vermuten den Grund für die erhöhte Rate an Plazenta previa bei Patientinnen mit EM in einer gestörten Blastozystenimplantation durch die uterine Hyper- und Dysperistaltik³¹. Insbesondere bei Patientinnen mit rectovaginaler DIE könnten Adhäsionen bis zum Frozen Pelvis die Gebärmutter im Becken fixieren, die uterinen Peristaltik weiter beeinträchtigen und so zu noch höheren Raten an Plazenta previa beitragen³². Fokale Veränderungen der Gebärmutterwand durch Adenomyome könnten sich zudem auf die Implantation und damit auf die Häufigkeit von Plazentainsertionsstörungen auswirken⁶⁶.

Die primären Endpunkte dieser Fall-Kontroll-Studie Frühgeburt und Kaiserschnitttrate. Die Untersuchungen zu Plazenta previa sind damit rein explorativ und müssten zukünftig in geeigneten Studien bestätigt werden.

4.4.2 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

In unserer Fall-Kontroll-Studie zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE trat bei keiner der 41 Fallpatientinnen eine Präeklampsie auf. 3,7% der Kontrollpatientinnen hatten eine Präeklampsie. Eine Auswertung zu Gestationshypertonie wurde nicht durchgeführt.

Eine systematische Analyse der vorhandenen Literatur ergab zwei Studien, die eine signifikante Assoziation zwischen DIE und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen bzw. Gestationshypertonie zeigten^{43,86}. Zwei Studien untersuchten die Häufigkeit von Präeklampsie und fanden keinen Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne DIE^{43,85}. Bei Patientinnen mit AM treten Gestationshypertonie und Präeklampsie laut der vorhanden Literatur signifikant häufiger auf, als bei Patientinnen ohne EM^{29,66,75,78,80,81,83}. Insbesondere die Studien zu AM adjustierten dabei jedoch nicht für wichtige Confounder wie Parität, Mehrlingsschwangerschaften und Konzeptionsmodus.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen AM bzw. DIE und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zu bestätigen sind Studien mit größeren Fallzahlen und adäquater Adjustierung für wichtige Confounder wie Parität, mütterliches Alter, Mehrlingsschwangerschaften und Konzeptionsmodus nötig.

4.4.3 Weitere Komplikationen in der Schwangerschaft

Bezüglich stationärer Aufenthalte in der Schwangerschaft, PPRM, Plazentalösungsstörungen und abnormer Kindslage zeigten sich in unserer Fall-Kontroll-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit DIE und Kontrollen ohne EM. Seltene schwere Komplikationen, wie spontane Uterusruptur in der Schwangerschaft ohne Wehentätigkeit, Uterusruptur unter Geburtswehen, spontane Darmperforation in der Schwangerschaft, spontanes Hämoperitoneum in der Schwangerschaft, vorzeitige Plazentalösung Plazenta increta oder Plazenta percreta traten in keiner der beiden Gruppen auf. Mit nur 41 Fallpatientinnen war die Fallzahl der vorliegende Fall-Kontrolle zu klein, um die Häufigkeit seltener Komplikationen zu bestimmen.

4.4.4 Kindliches Outcome

Das mediane Geburtsgewicht, die mediane Gewichtsperzentile, die Apgar-Werte der Kinder und die Rate von Kindern mit einem Nabelarterien-pH unter 7,20 bzw. 7,10 unterschieden sich in unserer Fall-Kontroll-Studie nicht zwischen Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE und Schwangerschaften bei Patientinnen ohne EM.

Die Verteilung der Kindslage bei Geburt, sowie des Geschlechts der Neugeborenen in beiden Studiengruppen war analog zu den Zahlen des IQTIG für alle Geburten 2019 in Deutschland. Auch das neonatale Outcome war vergleichbar (vgl. Tabelle 33).

Vorstudien fanden bei den Neugeborenen von Müttern mit DIE ebenfalls keine Auffälligkeiten bezüglich Geburtsgewicht, Geburtsgewichtsperzentile, Nabelarterien-pH und Apgar^{32,43,85-87}.

Die neugeborenen Kinder von Schwangeren mit AM sind laut der vorhandenen Literatur im Median signifikant leichter, häufiger leichter als 2.500g und 1.500g und liegen häufiger unter der 10. Gewichtsperzentile als die Neugeborenen von Schwangeren ohne AM^{66,79,82,83}. Grund für ein erniedrigtes Geburtsgewicht bei Kindern von Müttern mit AM könnten die in entsprechenden Studien erhöhten Frühgeburtsraten sein^{66,79,82,83}. Eine geringere Gewichtsperzentile adjustiert für Gestationsalter und Geschlecht ließe sich durch eine erhöhte Präeklampsierate mit konsekutiv

gehäuften intrauterinen Wachstumsrestriktionen erklären. Der Nabelarterien-pH, der 5-Minuten-Apgar und die Rate an Aufnahmen auf die Neugeborenenintensivstation der Kinder von Müttern mit AM unterscheiden sich nicht signifikant von den Werten der Kinder von Müttern ohne AM^{66,83}.

Wir nehmen an, dass DIE keinen eigenständigen Risikofaktor für ein schlechteres kindliches Outcome darstellt. Studien zu AM mit größeren Fallzahlen liefern jedoch Hinweise, dass infolge einer erhöhten Rate an Frühgeburten und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, Geburtsgewicht und Gewichtsperzentile der Kinder von Müttern mit Archimetrose erniedrigt sein könnten.

4.4.5 Subjektive Patientinnenperspektive auf Schwangerschaft bei Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose

Die Fallpatientinnen der Fall-Kontroll-Studie wurden zu ihrer Perspektive auf die Beratung und Betreuung von Schwangeren mit AM bzw. DIE befragt.

80,5% der Fallpatientinnen mit DIE gaben an, dass sie Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE als Risikoschwangerschaften betrachten.

Nur die Hälfte der Patientinnen, bei denen vor der Schwangerschaft eine EM/AM bekannt war, wurden in der Schwangerschaft von ihrer Frauenärzt*in auf EM bzw. AM als Risikofaktor in der Schwangerschaft angesprochen. Über die Hälfte dieser Patientinnen hätte sich mehr Beratung gewünscht. Bei den Patientinnen, die erst nach der Indexschwangerschaft die Diagnose AM/EM erhielten lag der ungedeckte Beratungsbedarf noch höher.

Viele der Teilnehmerinnen wünschten sich mehr Aufmerksamkeit für EM unter medizinischem Personal. Sechs Fallpatientinnen gaben als Antwort auf die Freitextfrage nach ungedecktem Beratungsbedarf an, sie hätten sich vor allem eine frühere Diagnose ihrer Erkrankung gewünscht. 20 von 41 Teilnehmerinnen gaben an, sie hätten ihre Familienplanung anders gestaltet, wenn sie sehr jung von ihrer EM/AM erfahren hätten.

Über die Hälfte der Teilnehmerinnen gab an, dass die Symptome durch DIE nach Ende der Schwangerschaft nicht besser sondern genauso wie oder schlimmer als vor der Schwangerschaft waren.

Patientinnen mit DIE sollten ausführlich zu Schwangerschaft und Geburt beraten werden und Antworten auf ihre diesbezüglichen Fragen erhalten. Ärzt*innen sollten geäußerte Beschwerden ernst nehmen und insbesondere Frauenärzt*innen besser zu AM/EM ausgebildet werden.

4.5 Limitationen

4.5.1 Limitationen der systematischen Literaturanalyse

4.5.1.1 Qualität und Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien

In die Literaturrecherche wurden zwei prospektive und zehn retrospektive Studien eingeschlossen (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 15). Ein retrospektives Studiendesign ist mit einem besonderen Risiko für Fehlattributionen sowohl auf Ebene der Exposition als auch auf Outcome-Ebene verbunden, weil als Informationsquelle entweder eine bestehende medizinische Dokumentation oder retrospektive Befragungen genutzt werden. Zweck der Dokumentation im medizinischen Behandlungsalltag ist in der Regel nicht wissenschaftliches Arbeiten sondern die pragmatische Versorgung von Patientinnen, was sich auf die Validität der dokumentierten Daten auswirkt. Retrospektive Befragungen sind insbesondere mit der Gefahr für einen Recall-Bias behaftet.

Insbesondere die Studien zu DIE schlossen nur wenige Patientinnen ein. So verglichen alle eingeschlossenen Studien zu DIE in Summe 217 Patientinnen mit DIE mit 2.336 Kontrollen ohne EM. Die eingeschlossenen Studien zu AM betrachteten knapp 550 Patientinnen mit AM und ca. 100.000 Kontrollen ohne AM.

Insbesondere für die Studien zu AM besteht ein hohes Risiko für einen Misclassification Bias. Es besteht kein allgemein anerkannter Konsens zu validen radiologischen Kriterien für die Diagnose AM. Zudem klassifizierten nur vier der eingeschlossenen Studien die Fälle anhand einer Bildgebung vor Konzeption nach definierten Kriterien. Drei Studien führten eine Ultraschall-Diagnostik im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge im ersten Trimenon durch, wobei es keine validierten Ultraschall-Kriterien für AM in der Schwangerschaft gibt. Zwei Studien bezogen sich auf die Japan Environment and Children's Study, eine nationale japanische Geburtskohortenstudie. Die Klassifikation der Fälle und Kontrollen für diese beiden Studien beruhte auf der Patientinnenaussage zum AM-Status in einem Fragebogen.

Die Klassifikation der Fallpatientinnen in den meisten eingeschlossenen Studien zu DIE ist etwas klarer, da sich die Studienautorinnen dabei auf histologische Untersuchungen nach operativer Therapie bei EM bezogen.

Ein weiteres Risiko für Misclassification Bias stellt die zum Teil unterschiedliche Diagnostik für Fälle und Kontrollen in den Studien dar. Insbesondere in den Studien für DIE beruhte die Diagnostik der Fälle häufig auf Laparoskopie und Histologie während bei den Kontrollen zum Teil nur anamnestisch entsprechende Symptome abgefragt wurden.

Insbesondere in den eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien, aber auch in einigen der Kohortenstudien birgt die Auswahl der Kontrollen ein hohes Risiko für einen Selection Bias. Die Japan Environment and Children's Study und eine japanischen Studie von Hashimoto et al.⁶⁶, die 8.244 Kontrollen einschloss, die in verschiedenen kleineren und größeren Krankenhäusern gebären, schlossen Kontrollen ein, die vermutlich repräsentativ für japanische Schwangere sind. Alle anderen Studien zogen ihre Kontrollen entweder aus kleinen spezifische Gruppen, wie zum Beispiel IVF-Schwangerschaften bei Patientinnen mit tubärer Infertilität, oder aber sie betrachteten Geburten in Universitätskliniken und anderen Krankenhäusern der Maximalversorgung. Da Patientinnen mit besonderen Risikofaktoren oder Komplikationen in der Schwangerschaft in der Regel geraten wird, in einem Krankenhaus der Maximalversorgung zu gebären, ist dort mit einer höheren Rate an berichteten Komplikationen in der Schwangerschaft, mehr Frühgeburten, mehr Kaiserschnitten und einem schlechteren neonatalen Outcome zu rechnen. Dies führt vermutlich zu einem Bias in Richtung der Nullhypothese und signifikante Effekte, die dennoch beobachtet wurden, scheinen nicht weniger glaubwürdig.

Die eingeschlossenen Studien gingen unterschiedlich mit möglichen Confoundern, wie Parität, vorangegangenen Kaiserschnitten, Mehrlingsschwangerschaften, Konzeptionsmodus und mütterlichem Alter um und adjustierten nur teilweise für diese.

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale evaluiert und Studien mit besonders hohem Risk of Bias systematisch ausgeschlossen.

Die eingeschlossenen Arbeiten betrachteten jeweils eine Vielzahl von Outcomes und führten für all diese Outcomes statistische Tests durch ohne das Signifikanzniveau für multiple Tests zu adjustieren. Hieraus ergibt sich das Potential für zufällig signifikante Ergebnisse in fast allen eingeschlossenen Arbeiten.

Neben der nicht idealen Qualität der einzelnen eingeschlossenen Arbeiten war ein großes Problem bei der Arbeit an diesem Review die große Heterogenität der Studiendesigns. Insbesondere die Arbeiten zu DIE sind nur eingeschränkt zu vergleichen. Zum Teil wurden voroperierte Patientinnen nach kompletter Exzision aller DIE-Herde eingeschlossen und zum Teil Patientinnen, die gar nicht operiert wurden oder Patientinnen, bei denen nach Operation sonografisch noch Endometrioseherde nachweisbar waren. Auch die Operationsmethoden unterschieden sich stark in den verschiedenen Studien.

Ein Vergleich der Studien wird auch dadurch erschwert, dass die Hintergrundrisiken für die einzelnen Outcomes sich je nach Setting zu unterscheiden scheinen. So waren beispielsweise die Kaiserschnittraten in den Kontrollgruppen der einzelnen Studien sehr verschieden und mit bis zu 43,3% (Exacoustos *et al.*³²) zum Teil sehr hoch. Inwieweit das Ausdruck regional üblicher Vorgehensweisen in der Geburtsmedizin oder kultureller Faktoren ist, ließ sich im Rahmen dieses Reviews nicht klären.

Die angelegten Kriterien und die kritische qualitative Synthese der Ergebnisse sind der Versuch angemessen zu balancieren – zwischen strengen Kriterien, die ein vertretbares Level an Vergleichbarkeit garantieren und Offenheit für unterschiedliche Studiendesigns, um die wenigen bestehenden Erkenntnisse bei allgemein sehr dünner Studienlage zum Thema zu bündeln.

4.5.1.2 Methodik in dieser Arbeit

Die vorhandene Literatur wurde systematisch analysiert. Die Dokumentation erfolgte entsprechend den Empfehlungen des PRISMA-Statements. Abweichungen von den Empfehlungen des PRISMA-Statements wurden explizit erläutert.

Eine einzelne Reviewerin führte das Screening der Literatur, das Risk of Bias Assessment, die Datenextraktion sowie die qualitative Synthese durch, wodurch Fehleinschätzungen möglich sind.

Ein Assessment des Risk of Bias across Studies, sowie Metaanalysen zu den einzelnen Outcomes waren im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

4.5.2 Limitationen der Fall-Kontroll-Studie

4.5.2.1 Fallzahl

Es wurden 41 Fallpatientinnen, die mindestens einen Einling mit einem Geburtsgewicht über 500g geboren hatten, eingeschlossen. Ein Confounding der Ergebnisse durch diese geringe Fallzahl ist möglich. Das Studiendesign war nicht geeignet, die Häufigkeit seltener Komplikationen (zum Beispiel Uterusruptur oder spontanes Hämoperitoneum in der Schwangerschaft) zu untersuchen. Die Fallzahl war ähnlich wie in Vorstudien zu Schwangerschaft bei Patientinnen mit DIE^{32,43,85-87}.

Belastbare Daten zur genauen Häufigkeit der DIE in Deutschland fehlen bisher⁴. Bei systematischer Durchsicht der Dokumentation des Endometriosezentrums wurden 264 Patientinnen mit DIE entsprechend ENZIAN A,B,C oder FI identifiziert, die sich zwischen 2015 und 2019 am Endometriosezentrum vorgestellt hatten. Wir nehmen darum an, dass es sich bei DIE um eine seltene Erkrankung handelt. EM ist zudem mit Sterilität und Infertilität assoziiert²⁷. Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE sind darum vermutlich ein vergleichsweise seltenes Phänomen. Das erklärt die geringe Fallzahl in Vorstudien und auch in unserer Studie.

Wir erhielten von 74 von 205 Patientinnen, bei denen unser Fragebogen postalisch zugestellt werden konnte, eine Antwort mit unterschriebener Einwilligungserklärung zurück und erreichten damit eine Antwortrate von 36%. Patientinnen, die keine Kinder geboren hatten, empfanden unsere Befragung vermutlich als weniger relevant und entschieden sich gehäuft gegen eine Teilnahme. Einige der angeschriebenen Patientinnen gaben entsprechende Rückmeldungen.

Fragebogen und Patientinneninformation waren auf Deutsch formuliert. Potentielle Fallpatientinnen ohne oder mit geringen Deutschkenntnissen waren so systematisch von der Befragung ausgeschlossen.

Wir können ein Confounding in jede Richtung durch die gehäufte Nicht-Teilnahme von Patientinnen mit besonders vielen oder aber besonders wenigen Komplikationen in der Schwangerschaft nicht ausschließen.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf Subgruppenanalysen zur Bedeutung verschiedener Ausprägungen der DIE für eine Schwangerschaft verzichtet. Zudem schlossen wir sowohl Patientinnen mit Erstdiagnose der DIE vor oder nach der Indexschwangerschaft, sowie

Patientinnen mit oder ohne Operation der DIE vor der Indexschwangerschaft ein. Dies könnte unsere Ergebnisse verzerrt haben.

4.5.2.2 Retrospektive Datenerhebung

Die Daten zu Fallpatientinnen und Kontrollen wurden retrospektiv erhoben. Dies könnte die Ergebnisse durch Fehlattritionen und Recall-Bias verzerrt haben.

Bei den Fallpatientinnen wurde die Diagnose DIE zum Teil extern gestellt. Dabei wurden nur Patientinnen eingeschlossen, für die eine Klassifikation nach ENZIAN vorlag bzw. eine Nachklassifikation anhand dokumentierter Untersuchungsbefunde möglich war.

Für die Erhebung der Outcomes zu den Fallpatientinnen stützten wir uns auf die Dokumentation im Mutterpass, ggf. vorliegende Entlassungsbriefe aus den Geburtskliniken und die Erinnerung der Patientinnen. Wir beschränkten uns bewusst auf Outcomes, deren Erhebung in diesem Setting möglich schien (sichere Dokumentation im Mutterpass oder eindruckliche Erlebnisse wie zum Beispiel Blasensprung oder geplanter Kaiserschnitt bei Plazenta previa). Wir stellten einfache klare Fragen und verzichteten z.T. auf genauere Differenzierung, wie zum Beispiel zwischen Plazenta previa totalis und marginalis. Es ist trotzdem möglich, dass Fallpatientinnen beim Übertragen der Daten aus dem Mutterpass Fehler machten oder einzelne Fragen missverstanden.

30 von 41 Fallpatientinnen wurden telefonisch kontaktiert um Rückfragen bei unklaren oder fehlenden Angaben zu stellen, sodass trotz retrospektiver fragebogenbasierter Erhebung kaum Missing Data bestehen. Es fehlten keine Angaben zu den demografischen Charakteristika der Fallpatientinnen und den primären Outcomes. Eine relevante Verzerrung der Daten durch fehlende Angaben halten wir nur für Nabelarterien-pH (keine Angabe bei 6 von 41 Fallpatientinnen) und Apgar (keine Angabe bei 5 von 41 Fallpatientinnen) für möglich. Die statistischen Berechnungen zu PPRM (keine Angabe bei 3 von 41 Fallpatientinnen) und Plazenta previa (keine Angabe bei 2 von 41 Fallpatientinnen) wurde jeweils mit und ohne Einbeziehung der fehlenden Angaben wiederholt und kamen zu den selben Ergebnissen. Eine Verzerrung der Ergebnisse zu Plazenta previa und PPRM durch Missing Data halten wir darum für ausgeschlossen.

Die Daten zu den Kontrollen wurden retrospektiv aus der Dokumentation der Klinik für Geburtsmedizin des CVK erhoben. Die Dokumentation erfolgt durch spezialisierte Ärzt*innen

und wird u.a. für die gesetzlich vorgeschriebene Meldung im Rahmen des gesetzlich vorgeschriebenen Qualitätssicherungsverfahrens zur Geburtshilfe verwendet. Wir nehmen darum trotz retrospektiver Erhebung eine hohe Validität der Daten zu den Kontrollen an. Es fehlen kaum Angaben zu den einzelnen Outcomes für die Kontrollen. Lediglich die Dokumentation zu Gestationshypertonie bei den Kontrollen erwies sich als lückenhaft. Wir verzichteten darum auf eine Auswertung zu diesem Endpunkt.

EM ist eine sehr häufige und gleichzeitig unterdiagnostizierte Erkrankung⁴ und die sonographische Diagnose in der Schwangerschaft ist besonders schwer⁸². 12 potentielle Kontrollen wurden ausgeschlossen, weil eine vorbestehende EM bzw. AM dokumentiert war. Eine EM bzw. AM konnte bei den eingeschlossenen Kontrollpatientinnen trotzdem nicht sicher ausgeschlossen werden. Das könnte zu einer Unterschätzung der vermuteten Risikoerhöhung bei den Fallpatientinnen, also einem Confounding in Richtung der Nullhypothese, führen.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurde in einigen Punkten vom ursprünglich geplanten Protokoll abgewichen. So wurde ein Uterus myomatosus mit Erstdiagnose vor Beginn der Indexschwangerschaft anders als ursprünglich geplant nicht als Ausschlusskriterium gewertet, weil sich die Dokumentation zu vorbestehenden Myomen bei den Kontrollpatientinnen als unzureichend herausstellte. Zudem wurden Schwangerschaften mit präpartal bekannten schweren kindlichen Fehlbildungen sowie Patientinnen mit Alkohol-/Nikotin- oder Drogenkonsum in der Schwangerschaft als Kontrollen ausgeschlossen, um ein Confounding durch die hohe Spezialisierung der Geburtsmedizin des CVK als Level I-Zentrum bestmöglich zu vermeiden.

4.5.2.3 Vergleichbarkeit von Fällen und Kontrollen

Um eine größtmögliche Vergleichbarkeit von Fällen und Kontrollen zu erreichen, wurden nur primipare Einlingsschwangerschaften ohne relevante mütterliche Vorerkrankungen außer AM/EM oder vorangegangene cavumeröffnende Operationen am Uterus eingeschlossen. Zudem wurde durch exaktes Matching für die Confounder mütterliches Alter bei Ende der Indexschwangerschaft und Konzeptionsmodus in der Indexschwangerschaft adjustiert.

Bei der Klinik für Geburtsmedizin des CVK handelt es sich um ein Perinatalzentrum Level I, an dem insbesondere auch Patientinnen mit schweren Vorerkrankungen, Risikoschwangerschaften oder nach Komplikationen in der Frühschwangerschaft gebären. Es war also mit besonders hohen Komplikationsraten bei den Kontrollpatientinnen zu rechnen. Potentielle Kontrollen mit

relevanten Vorerkrankungen, mit Alkohol-/Nikotin- oder Drogenkonsum in der Schwangerschaft, sowie Schwangerschaften mit präpartal bekannten schweren kindlichen Fehlbildungen wurden darum gezielt ausgeschlossen. Eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch weitere Spezialisierungen an der Charité zum Beispiel für Patientinnen mit Gestationsdiabetes ließ sich jedoch nicht vollständig ausschließen. Dies führt eventuell zu einer Unterschätzung der vermuteten Risikoerhöhung bei Patientinnen mit AM/DIE, also einem Confounding in Richtung der Nullhypothese.

Die Schwangerschaften der Kontrollen unterschieden sich bezüglich der meisten Endpunkte kaum von den Ergebnissen aus der Bundesauswertung des IQTIG für alle Krankenhausgeburten 2019 in Deutschland (vgl. Tabelle 34). Wir vermuten darum, dass unsere Kontrollgruppe hinreichend repräsentativ für primipare Einlingsgeburten in Deutschland ist.

4.6 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse unserer Fall-Kontroll-Studie und der Literaturanalyse zeigen ein erhöhtes Risiko für geburtsmedizinische Komplikationen bei Patientinnen mit AM und DIE: insbesondere für Plazenta previa und Frühgeburt sowie für eine Narbenendometriose nach einem Kaiserschnitt. Patientinnen mit DIE betrachten Schwangerschaften bei AM und DIE mehrheitlich als Risikoschwangerschaften.

Alle in dieser Arbeit untersuchten Komplikationen werden im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge in Deutschland nach den Richtlinien des gBA³⁶ erfasst. Schwangere mit AM und DIE sollten die angebotenen Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen, um Komplikationen frühzeitig zu entdecken und gegebenenfalls adäquat zu therapieren. Plazentainsertionsstörungen sollten mithilfe gezielter Ultraschalluntersuchungen durch erfahrene Untersucher*innen ausgeschlossen werden. Ob eine engmaschigere Überwachung seltene akute schwere Komplikationen, wie zum Beispiel ein spontanes Hämoperitoneum in der Schwangerschaft, früher entdecken oder gar verhindern könnte, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht bewerten.

Die vermutlich erhöhte Rate an Plazenta previa und Frühgeburten bei Patientinnen mit AM und DIE, sowie die hohe Komplikationsrate bei Kaiserschnitten bei DIE rechtfertigt die Empfehlung, die Geburt in einer großen geburtshilflichen Klinik mit neonatologischer Präsenz zu planen. Idealerweise sollte die Möglichkeit bestehen, chirurgisch versierte Endometriosespezialist*innen

konsiliarisch hinzuzuziehen. Komplikationen bei Kaiserschnitten und seltene akute Komplikationen könnten so bestmöglich versorgt werden. Zudem ließen sich potentiell unnötige Kaiserschnitte vermeiden, die in kleineren Häusern durch mangelnde Erfahrung mit Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE und Verunsicherung eventuell vermehrt indiziert werden.

Gleichzeitig ist es wichtig, Patientinnen mit DIE und AM in der Schwangerschaft nicht zu verunsichern oder gar zu beängstigen. EM ist als komplexe Erkrankung mit chronischen Schmerzen mit einem häufig langen Weg zu Diagnose und adäquater Therapie mit Angst und psychischen Erkrankungen assoziiert¹⁰¹. Angst und psychosozialer Stress stellen selbst Risikofaktoren für geburtsmedizinische Komplikationen, insbesondere Frühgeburt dar^{102,103}. Die eingeschlossenen Studien zeigten auch, dass weltweit hunderte komplikationslose Schwangerschaften bei Patientinnen mit AM und DIE beobachtet wurden, die gesunde Kinder gebären. Im Median wurden die Kinder von Müttern mit AM und DIE reif und mit einem adäquaten Geburtsgewicht geboren.

Diese Erkenntnisse sollten zukünftig in die Beratung von Patientinnen mit AM und DIE einfließen, um sie im Sinne eines partnerschaftlichen Modells der Ärzt*in-Patientinnen-Beziehung zum Selbstmanagement ihrer Erkrankung während der Schwangerschaft zu ermächtigen.

Zukünftige prospektive Studien mit geeigneter Fallzahl und kluger Adjustierung für relevante Confounder wie Parität, vorangegangene Kaiserschnitte, Mehrlingsschwangerschaften, Vorerkrankungen, mütterliches Alter und Konzeptionsmodus wären geeignet, die Ergebnisse unserer Fall-Kontroll-Studie zu Schwangerschaften bei Patientinnen mit DIE zu bestätigen oder zu widerlegen. Die Bedeutung von verschiedenen Ausprägungen und Schweregraden der DIE, Zeitpunkt der Erstdiagnose und operativer Therapie für eine Schwangerschaft sollten gesondert untersucht werden. Insbesondere für den Geburtsmodus sollte dabei das untersuchte Setting genau definiert werden: Art des Krankenhauses (Maximalversorgung vs. peripheres Haus) und soziokulturelle Faktoren (zum Beispiel Land/Region, Jahr der Geburt).

Literaturverzeichnis

1. Ebert, A. D. Definition und Historie. in *Endometriose - Ein Wegweiser für die Praxis* (eds. Ebert, A. D. & Römer, T.) 1–4 (De Gruyter, 2019).
2. Ebert, A. D. Klinisch-operative Erscheinungsbilder. in *Endometriose - Ein Wegweiser für die Praxis* (eds. Ebert, A. D. & Römer, T.) 99–146 (De Gruyter, 2019).
3. Leyendecker, G. Pathogenese und Pathophysiologie der Adenomyose und Endometriose (Archimetrose). in *Endometriose - Ein Wegweiser für die Praxis* (eds. Ebert, A. D. & Römer, T.) 5–34 (De Gruyter, 2019).
4. Halis, G., Mechsner, S. & Ebert, A. D. Diagnose und Therapie der tief-infiltrierenden Endometriose. *Dtsch. Arztebl.* **107**, 446–456 (2010).
5. 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. *Arch. Gynecol. Obstet.* **286**, 667–670 (2012).
6. Viganò, P., Parazzini, F., Somigliana, E. & Vercellini, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **18**, 177–200 (2004).
7. Taran, F. A., Stewart, E. A. & Brucker, S. Adenomyosis: Epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **73**, 924–931 (2013).
8. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., Daguati, R., Abbiati, A. & Fedele, L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **20**, 465–477 (2006).
9. Treloar, S. A., O'Connor, D. T., O'Connor, V. M. & Martin, N. G. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil. Steril.* **71**, 701–710 (1999).
10. Hansen, K. A. & Eyster, K. M. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* **53**, 403–412 (2010).
11. Zubrzycka, A., Zubrzycki, M., Perdas, E. & Zubrzycka, M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J. Clin. Med.* **9**, 1309 (2020).
12. Cullen, T. S. *Adeno-myome des Uterus (Festschrift Johannes Orth)*. (Verlag von August Hirschwald, 1903).
13. van der Linden, P. J. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* **11 Suppl 3**, 53–65 (1996).

14. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **14**, 422–469 (1927).
15. Sampson, J. A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am. J. Pathol.* **3**, 93–110.43 (1927).
16. Halme, J., Hammond, M., Hulka, J., Raj, S. & Talbert, L. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obs. Gynecol.* **64**, 151–154 (1984).
17. Laganà, A. S., Garzon, S., Götte, M., Viganò, P., Franchi, M., Ghezzi, F. & Martin, D. C. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 1–42 (2019).
18. Leyendecker, G., Wildt, L. & Mall, G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis : tissue injury and repair. *Arch. Gynecol. Obstet.* **280**, 529–538 (2009).
19. Leyendecker, G. & Wildt, L. Evolutionary aspects in the pathogenesis and pathophysiology of adenomyosis and endometriosis: Importance of Primary Dysmenorrhea. *J. für Gynäkologische Endokrinol.* **29**, 110–121 (2019).
20. Leyendecker, G., Kunz, G., Wildt, L., Beil, D. & Deininger, H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum. Reprod.* **11**, 1542–1551 (1996).
21. Johnson, N. P., Hummelshoj, L., Adamson, G. D., Keckstein, J., Taylor, H. S., Abrao, M. S., Bush, D., Kiesel, L., Tamimi, R., Sharpe-Timms, K. L., Rombauts, L. & Giudice, L. C. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum. Reprod.* **32**, 315–324 (2017).
22. Mechsner, S. Aktuelle molekulare und histopathologische Grundlagen der Schmerzentscheidung bei Endometriose. in *Endometriose - Ein Wegweiser für die Praxis* (ed. Ebert, A. D.) 85–93 (De Gruyter, 2019).
23. Mechsner, S. Endometriose. *Der Schmerz* **30**, 477–490 (2016).
24. Ebert, A. D. Klinische Symptome. in *Endometriose - Ein Wegweiser für die Praxis* (eds. Ebert, A. D. & Römer, T.) 89–72 (De Gruyter, 2019).
25. Peric, H. & Fraser, I. S. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **20**, 547–555 (2006).
26. Horton, J. D., Dezee, K. J., Ahnfeldt, E. P. & Wagner, M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am. J. Surg.* **196**, 207–212 (2008).
27. Macer, M. L. & Taylor, H. S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obs. Gynecol Clin North Am.* **39**, 535–549 (2012).

28. Kohl Schwartz, A. S., Wolfler, M. M., Mitter, V., Rauchfuss, M., Haeberlin, F., Eberhard, M., von Orelli, S., Imthurn, B., Imesch, P., Fink, D. & Leeners, B. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil. Steril.* **108**, 806-814.e2 (2017).
29. Horton, J., Sterrenburg, M., Lane, S., Maheshwari, A., Li, T. C. & Cheong, Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **25**, 593–633 (2019).
30. Bulletti, C., Ziegler, D. De, Polli, V., Del Ferro, E., Palini, S. & Flamigni, C. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil. Steril.* **77**, 1156–1161 (2002).
31. Vercellini, P., Parazzini, F., Pietropaolo, G., Cipriani, S., Frattaruolo, M. P. & Fedele, L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG* **119**, 1538–1543 (2012).
32. Exacoustos, C., Lauriola, I., Lazzeri, L., De Felice, G. & Zupi, E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* **106**, 1129-1135.e1 (2016).
33. 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/ll/015-045.html> (accessed 25/02/2021).
34. Dueholm, M. & Lundorf, E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **19**, 505–512 (2007).
35. Dueholm, M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **96**, 715–726 (2017).
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). *Bundesanzeiger AT 27.05.2019 B3* 1–38 https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1829/Mu-RL_2019-03-22_iK_2019-05-28.pdf (accessed 12/03/2020).
37. Saraswat, L., Ayansina, D. T., Cooper, K. G., Bhattacharya, S., Miligkos, D., Horne, A. W. & Bhattacharya, S. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG* **124**, 444–452 (2017).
38. Zullo, F., Spagnolo, E., Saccone, G., Acunzo, M., Xodo, S., Ceccaroni, M. & Berghella, V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* **108**, 667-672.e5 (2017).

39. Petraglia, F., Arcuri, F., Ph, D., Ziegler, D. De, Chapron, C. & D, M. Inflammation : a link between endometriosis and preterm birth. *Fertil. Steril.* **98**, 36–40 (2012).
40. Juang, C.-M., Chou, P., Yen, M.-S., Twu, N.-F., Horng, H.-C. & Hsu, W.-L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG* **114**, 165–169 (2007).
41. Vigano, P., Corti, L. & Berlanda, N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil. Steril.* **104**, 802–812 (2015).
42. Brosens, I., Pijnenborg, R. & Benagiano, G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta* **34**, 100–105 (2013).
43. Nirgianakis, K., Gasparri, M. L., Radan, A.-P., Villiger, A., McKinnon, B., Mosimann, B., Papadia, A. & Mueller, M. D. Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertil. Steril.* **110**, 459–466 (2018).
44. Leone Roberti Maggiore, U., Inversetti, A., Schimberni, M., Vigano, P., Giorgione, V., Candiani, M., Leone Roberti Maggiore, U., Inversetti, A., Schimberni, M., Vigano, P., Giorgione, V., Candiani, M., Viganò, P., Giorgione, V. & Candiani, M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertil. Steril.* **108**, 895–912 (2017).
45. Soave, I., Wenger, J.-M., Pluchino, N. & Marci, R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr. Med. Res. Opin.* **34**, 839–849 (2018).
46. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & Group, T. P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med.* **6**, e1000097 (2009).
47. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J. & Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* **6**, (2009).
48. Berger, R., Abele, H., Bahlmann, F., Bedei, I., Doubek, K., Felderhoff-Muser, U., Fluhr, H., Garnier, Y., Grylka-Baeschlin, S., Helmer, H., Herting, E., Hoopmann, M., Hosli, I., Hoyme, U., Jendreizeck, A., Krentel, H., Kuon, R., Lutje, W., Mader, S., Maul, H., Mendling, W., Mitschdörfer, B., Nicin, T., Nothacker, M., Olbertz, D., Rath, W., Roll C., Schlembach, D., Schleußner, E., Schütz, F., Seifert-Klauss, V., Steppat, S., Surbek, D. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019). *Z. Geburtshilfe Neonatol.* **223**, 304–316 (2019).

49. Schlembach, D., Helmer, H., Henrich, W., von Heymann, C., Kainer, F., Korte, W., Kuhnert, M., Lier, H., Maul, H., Rath, W., Stepat, S., Surbek, D. & Wacker, J. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **78**, 382–399 (2018).
50. Simhan, H. N. & Canavan, T. P. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* **112 Suppl**, 32–37 (2005).
51. Stepan, H., Kuse-Fohl, S., Klockenbusch, W., Rath, W., Schauf, B., Walther, T. & Schlembach, D. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/018, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **75**, 900–914 (2015).
52. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung für das Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe. (2018).
53. Sterne, J., Higgins, J., Reeves, B. R., Savović, J. & Turner, L. Cochrane Scientific Committee Recommendation statement / report. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*
https://methods.cochrane.org/sites/default/files/public/uploads/scientific_committee_statement_report_robins_i_fin.pdf (accessed 19/03/2020).
54. Sterne, J. A. C., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., Ramsay, C., Regidor, D., Rothstein, H., Sandhu, L., Santaguida, P., Schünemann, H., Shea, B., Shrier, I., Tugwell, P., Turner, L., Valentine, J., Waddington, H., Waters, E., Wells, G., Whiting, P., Higgins J. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **355**, (2016).
55. Wells, G., Shea, B., O’Connell, D., Peterson, J., Welch, V. & Losos, M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed 20/03/2020).
56. von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gotsche, P. C. & Vandembroucke, J. P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* **4**, e296 (2007).
57. Website Endometriosezentrum am Campus Virchow Klinikum.
https://frauenklinik.charite.de/leistungen/endometriosezentrum_am_campus_virchow_klinikum/ (accessed 12/03/2020).
58. ICD-10-GM Version 2020, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision – German Modification –.
<https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/> (accessed 14/06/2020).

59. Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes (Personenstandsverordnung - PStV) § 31 Lebendgeburt, Totgeburt, Fehlgeburt.
https://www.gesetze-im-internet.de/pstv/_31.html (accessed 19/11/2020).
60. Keag, O. E., Norman, J. E. & Stock, S. J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* **15**, e1002494–e1002494 (2018).
61. Duckitt, K. & Harrington, D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* **330**, 565 (2005).
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mutterpass - Anlage zur Richtlinie: Mutterschafts-Richtlinien. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-386/Mu-RL_An13_Mutterpass_2015-11-10.pdf (accessed 12/03/2020).
63. GE Healthcare GmbH. ViewPoint ver 5.6.28.58. (2017).
64. Shevell, T., Malone, F. D., Vidaver, J., Porter, T. F., Luthy, D. A., Comstock, C. H., Hankins, G. D., Eddleman, K., Dolan, S., Dugoff, L., Craigo, S., Timor, I. E., Carr, S. R., Wolfe, H. M., Bianchi, D. W., D’Alton, M. E. & Consortium, for the F. R. Assisted Reproductive Technology and Pregnancy Outcome. *Obstet. Gynecol.* **106**, (2005).
65. Fuchs, F., Monet, B., Ducruet, T., Chaillet, N. & Audibert, F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One* **13**, e0191002–e0191002 (2018).
66. Hashimoto, A., Iriyama, T., Sayama, S., Nakayama, T., Komatsu, A., Miyauchi, A., Nishii, O., Nagamatsu, T., Osuga, Y. & Fujii, T. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J. Matern. Neonatal Med.* **31**, 364–369 (2018).
67. Website Neonatologie Charité. <https://neonatologie.charite.de/> (accessed 24/02/2021).
68. Website Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie am DHZB. <https://www.dhzb.de/abteilungen/angeborene-herzfehler-kinderkardiologie> (accessed 24/02/2021).
69. Website Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité. https://geburtsmedizin.charite.de/metas/person/person/address_detail/ambulanz_fuer_suchterkrankungen_und_infektionen_in_der_schwangerschaft/ (accessed 24/02/2021).
70. Victor, A., Elsässer, A., Hommel, G. & Blettner, M. Teil 10: Wie bewertet man die p-Wert-Flut? *Dtsch. Arztebl.* **107**, (2010).
71. IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.

72. Forschungskommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin. *Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis. Amtliches Mitteilungsblatt Charité* vol. 130 1080–1086 (2014).
73. Baggio, S., Pomini, P., Zecchin, A., Garzon, S., Bonin, C., Santi, L., Festi, A. & Franchi, M. P. Delivery and pregnancy outcome in women with bowel resection for deep endometriosis: a retrospective cohort study. *Gynecol. Surg.* **12**, 279–285 (2015).
74. Hasdemir, P. S., Farasat, M., Aydin, C., Ozyurt, B. C., Guvenal, T. & Pekindil, G. The Role of Adenomyosis in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **76**, 882–887 (2016).
75. Razavi, M., Maleki-Hajiagha, A., Sepidarkish, M., Rouholamin, S., Almasi-Hashiani, A. & Rezaeinejad, M. Systematic review and meta-analysis of adverse pregnancy outcomes after uterine adenomyosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **145**, 149–157 (2019).
76. Hashimoto, A., Iriyama, T., Sayama, S., Tsuruga, T., Kumasawa, K., Nagamatsu, T., Osuga, Y. & Fujii, T. Impact of endometriosis and adenomyosis on pregnancy outcomes. *Hypertens. Res. PREGNANCY* **7**, 50–55 (2019).
77. Bruun, M. R., Arendt, L. H., Forman, A. & Ramlau-Hansen, C. H. 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 Obstet. Gynecol. Scand.* **97**, 1073–1090 (2018).
78. Porpora, M. G., Tomao, F., Ticino, A., Piacenti, I., Scaramuzzino, S., Simonetti, S., Imperiale, L., Sangiuliano, C., Masciullo, L., Manganaro, L. & Benedetti Panici, P. Endometriosis and Pregnancy: A Single Institution Experience. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, (2020).
79. Yamaguchi, A., Kyojuka, H., Fujimori, K., Hosoya, M., Yasumura, S., Yokoyama, T., Sato, A. & Hashimoto, K. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational-age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study of the Japan Environment and Children’s Study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **98**, 359–364 (2019).
80. Harada, T. T., Taniguchi, F., Amano, H., Kurozawa, Y., Ideno, Y., Hayashi, K. & Harada, T. T. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children’s Study. *PLoS One* **14**, e0220256 (2019).
81. Sharma, S., Bathwal, S., Agarwal, N., Chattopadhyay, R., Saha, I. & Chakravarty, B. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod. Biomed. Online* **38**, 13–21 (2019).

82. Shin, Y. J., Kwak, D. W., Chung, J. H., Kim, M. Y., Lee, S. W. & Han, Y. J. The Risk of Preterm Births Among Pregnant Women With Adenomyosis. *J. Ultrasound Med.* **37**, 1937–1943 (2018).
83. Mochimaru, A., Aoki, S., Oba, M. S., Kurasawa, K., Takahashi, T. & Hirahara, F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **41**, 529–533 (2015).
84. Zupi, E., De Felice, G., Conway, F., Martire, F., Exacoustos, C., Centini, G., Patrizi, L., Piccione, E. & Lazzeri, L. From endometriosis to pregnancy: Which is the “road-map”? *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* **9**, 252–262 (2017).
85. Scala, C., Leone Roberti Maggiore, U., Barra, F., Tantari, M. & Ferrero, S. Impact of Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis on Pregnancy Outcomes and on First and Second Trimester Markers of Impaired Placentation. *Medicina (Kaunas).* **55**, (2019).
86. Uccella, S., Manzoni, P., Cromi, A., Marconi, N., Gisone, B., Miraglia, A., Biasoli, S., Zorzato, P. C., Ferrari, S., Lanzo, G., Bertoli, F., Capozzi, V. A., Gallina, D., Agosti, M. & Ghezzi, F. Pregnancy after Endometriosis: Maternal and Neonatal Outcomes according to the Location of the Disease. *Am. J. Perinatol.* **36**, S91–S98 (2019).
87. Mannini, L., Sorbi, F., Noci, I., Ghizzoni, V., Perelli, F., Di Tommaso, M., Mattei, A. & Fambrini, M. New adverse obstetrics outcomes associated with endometriosis: a retrospective cohort study. *Arch. Gynecol. Obstet.* **295**, 141–151 (2017).
88. Scala, C., Leone Roberti Maggiore, U., Racca, A., Barra, F., Vellone, V. G., Venturini, P. L., Ferrero, S., Maggiore, U. L. R., Racca, A., Barra, F., Vellone, V. G., Venturini, P. L. & Ferrero, S. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **52**, 666–671 (2018).
89. Lazzeri, L., Di Giovanni, A., Exacoustos, C., Tosti, C., Pinzauti, S., Malzoni, M., Petraglia, F. & Zupi, E. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod. Sci.* **21**, 1027–1033 (2014).
90. Kunz, G., Beil, D., Huppert, P., Noe, M., Kissler, S. & Leyendecker, G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum. Reprod.* **20**, 2309–2316 (2005).
91. Jacques, M., Freour, T., Barriere, P. & Ploteau, S. Adverse pregnancy and neo-natal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. *Reprod. Biomed. Online* **32**, 626–634 (2016).
92. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Website IQTIG. <https://iqtig.org/qs-verfahren/peri/> (accessed 23/01/2021).

93. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 -Geburtshilfe. 1–117.
94. Mylonas, I. & Friese, K. Indikationen, Vorzüge und Risiken einer elektiven Kaiserschnittoperation. *Dtsch. Arztebl. Int.* **112**, 489–495 (2015).
95. Statistisches Bundesamt. Krankenhausentbindungen in Deutschland. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/krankenhausentbindungen-kaiserschnitt.html> (accessed 30/01/2021).
96. Robson, M., Murphy, M. & Byrne, F. International Journal of Gynecology and Obstetrics Quality assurance : The 10-Group Classification System (Robson classification), induction of labor, and cesarean delivery. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **131**, S23–S27 (2015).
97. Menzlova, E., Zahumensky, J., Gürlich, R. & Kucera, E. Rectal injury following delivery as a possible consequence of endometriosis of the rectovaginal septum. *Int. J. Gynecol. & Obstet.* **124**, 85–86 (2014).
98. 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* **125**, 711–718 (2018).
99. Ding, Y. & Zhu, J. A retrospective review of abdominal wall endometriosis in Shanghai, China. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **121**, 41–44 (2013).
100. Faiz, A. S. & Ananth, C. V. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **13**, 175–190 (2003).
101. Lagana, A. S., La Rosa, V. L., Rapisarda, A. M. C., Valenti, G., Sapia, F., Chiofalo, B., Rossetti, D., Ban Frangez, H., Vrtacnik Bokal, E. & Vitale, S. G. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int. J. Womens. Health* **9**, 323–330 (2017).
102. Staneva, A., Bogossian, F., Pritchard, M. & Wittkowski, A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth* **28**, 179–193 (2015).
103. Rose, M. S., Pana, G. & Premji, S. Prenatal Maternal Anxiety as a Risk Factor for Preterm Birth and the Effects of Heterogeneity on This Relationship: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res. Int.* **2016**, 8312158 (2016).

Anhang 1: PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Seite 1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Seite 7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Seite 16
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Seite 19
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Seite 20
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Tabelle 1 auf Seite 21
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Seite 20
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Seite 20
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Tabelle 20 auf Seite 59
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Seite 23

Anhang 1: PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Tabelle 2 auf Seite 23
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Seite 24
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	-
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	-
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram. .	Tabelle 20 auf Seite 59
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Tabelle 8, 9, 14 und 15 ab Seite 37
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Seite 105 und Seite 107
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	ab Seite 58
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-

Anhang 1: PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	ab Seite 71
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	ab Seite 85
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	ab Seite 91
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Seite 34

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Anhang 2: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies

Kohortenstudien zu AM und DIE		AM					DIE	
		Porpora 2020 ⁷⁸	Yamaguchi 2019 ⁷⁹	Harada 2019 ⁸⁰	Sharma 2019 ⁸¹	Shin 2018 ⁸²	Uccella 2019 ⁸⁶	
<i>Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection (S) and Outcome (O) categories. A maximum of two stars can be given for Comparability (C).</i>								
S	1) <u>Representativeness of the exposed cohort</u>	a) truly representative of the average <i>patient with EM</i> in the community ★	-	★	★	-	★	-
		b) somewhat representative of the average <i>patient with EM</i> in the community ★	★	-	-	★	-	★
		c) selected group of users e.g. nurses, volunteers	-	-	-	-	-	-
		d) no description of the derivation of the cohort	-	-	-	-	-	-
	2) <u>Selection of the non exposed cohort</u>	a) drawn from the same community as the exposed cohort ★	★	★	★	★	★	★
		b) drawn from a different source	-	-	-	-	-	-
		c) no description of the derivation of the non exposed cohort	-	-	-	-	-	-
	3) <u>Ascertainment of exposure</u>	a) secure record (e.g. surgical records) ★	★	-	-	★	★	★
		b) structured interview ★	-	-	-	-	-	-
		c) written self report	-	+	+	-	-	-
d) no description		-	-	-	-	-	-	
4) <u>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</u>	a) yes ★	★	★	★	★	★	★	
	b) no	-	-	-	-	-	-	
C	1) <u>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis</u>	a) study controls for <i>previous cesarean section and parity</i> ★	★	-	-	-	-	★
		b) study controls for <i>multiple pregnancies and IVF/ICSI</i> ★	-	★	★	-	★	-
O	1) <u>Assessment of outcome</u>	a) independent blind assessment ★	-	-	-	-	-	-
		b) record linkage ★	★	★	★	★	★	★
		c) self report	-	-	-	-	-	-
		d) no description	-	-	-	-	-	-

Anhang 2: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies

Kohortenstudien zu AM und DIE		AM					DIE
		Porpora 2020 ⁷⁸	Yamaguchi 2019 ⁷⁹	Harada 2019 ⁸⁰	Sharma 2019 ⁸¹	Shin 2018 ⁸²	Uccella 2019 ⁸⁶
<i>Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection (S) and Outcome (O) categories. A maximum of two stars can be given for Comparability (C).</i>							
2) Was follow-up long enough for outcomes to occur	a) yes (follow-up until discharge from birth-clinic after delivery) ★	★	★	★	★	★	★
	b) no	-	-	-	-	-	-
3) Adequacy of follow up of cohorts	a) complete follow up - all subjects accounted for ★	-	-	-	★	-	-
	b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost (<15% lost to follow up, or description provided of those lost) ★	-	★	★	-	-	-
	c) follow up rate >15% and no description of those lost	-	-	-	-	+	-
	d) no statement	+	-	-	-	-	+
Summe		7/9	7/9	7/9	7/9	7/9	7/9

Anhang 3: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case Control Studies

Fall-Kontroll-Studien zu AM und DIE			AM				DIE				
			Hashimoto 2018 ⁶⁶	Hasdemir 2016 ⁷⁴	Mochimaru 2015 ⁸³	Juang 2007 ⁴³	Scala 2019 ⁸⁵	Nirgianakis 2018 ⁸⁷	Mannini 2017 ³²	Exacoustos 2016 ⁷³	Baggio 2015 ⁹¹
<i>Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection (S) and Exposure (E) categories. A maximum of two stars can be given for Comparability (C).</i>											
S	1) <u>Is the case definition adequate?</u>	a) yes, with independent validation ★	★	★	★	★	★	-	★	★	-
		b) yes, eg record linkage or based on self reports	-	-	-	-	-	+	-	-	+
		c) no description	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2) <u>Representativeness of the cases</u>	a) consecutive or obviously representative series of cases ★	★	★	★	★	-	★	★	★	★
		b) potential for selection biases or not stated	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	3) <u>Selection of Controls</u>	a) community controls ★	-	-	★	★	★	-	★	★	-
		b) hospital controls	+	+	-	-	-	+	-	-	+
		c) no description	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4) <u>Definition of Controls</u>	a) no history of disease (endpoint) ★	★	-	★	★	★	★	★	★	★
		b) no description of source	-	+	-	-	-	-	-	-	-
C	1) <u>Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis</u>	a) study controls for <i>previous cesarean section or parity</i> ★	-	-	-	-	-	★	-	-	-
		b) study controls for <i>multiple pregnancies or IVF/ICSI</i> ★	★	-	-	-	★	★	-	-	-
E	1) <u>Ascertainment of exposure</u>	a) secure record (eg surgical records) ★	★	-	★	★	★	★	★	★	★
		b) structured interview where blind to case/control status ★	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		c) interview not blinded to case/control status	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		d) written self report or medical record only	-	+	-	-	-	-	-	-	-
		e) no description	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2) <u>Same method of ascertainment for</u>	a) yes ★	-	★	-	★	-	-	-	-	-

Anhang 3: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case Control Studies

Fall-Kontroll-Studien zu AM und DIE		AM				DIE				
		Hashimoto 2018 ⁶⁶	Hasdemir 2016 ⁷⁴	Mochimaru 2015 ⁸³	Juang 2007 ⁴³	Scala 2019 ⁸⁵	Nirgianakis 2018 ⁸⁷	Mannini 2017 ³²	Exacoustos 2016 ⁷³	Baggio 2015 ⁹¹
<i>Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection (S) and Exposure (E) categories. A maximum of two stars can be given for Comparability (C).</i>										
	<u>cases and controls</u>	b) no	+	-	+	-	+	+	+	+
	3) <u>Non-Response rate</u>	a) same rate for both groups ★	-	-	★	★	-	-	-	-
		b) non respondents described	-	-	-	-	-	-	-	-
		c) rate different and no designation	+	+	-	-	+	+	+	+
		Summe	5/9	3/9	6/9	7/9	5/9	5/9	5/9	3/9

Anhang 4: STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of case-control studies

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Seite 1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Seite 7
Introduction			
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Kapitel 1.7
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Kapitel 1.8
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	Kapitel 2.2
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Kapitel 2.2.1
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	Kapitel 2.2.2 und 2.2.3
		(b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	Kapitel 2.2.3
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Tabelle 6, Tabelle 7, Kapitel 2.2.3
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Fälle: Kapitel 2.2.2 Kontrollen: Kapitel 2.2.3
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	Kapitel 2.2.3
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	Kapitel 2.2.6
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Tabelle 7
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	Kapitel 2.2.6
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	-
		(c) Explain how missing data were addressed	Kapitel 2.2.6
		(d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	Kapitel 2.2.3
		(e) Describe any sensitivity analyses	-
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study - e.g. numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	Abbildung 2 und 9
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	Abbildung 2 und 9
		(c) Consider use of a flow diagram	Abbildung 2 und 9
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (e.g. demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Tabelle 17 und 19
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Kapitel 3

Anhang 4: STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of case-control studies

	Item No	Recommendation	Page
Outcome data	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	Kapitel 3.2
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	Kapitel 2 und Kapitel 3
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	Kapitel 3
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	-
Other analyses	17	Report other analyses done—e.g. analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	-
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Kapitel 3.3
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Kapitel 4.5.2
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Kapitel 4
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	Kapitel 4
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Kapitel 2.2.7

Anhang 5: Fragebogen



CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Fragebogen

zur Studie *Adenomyose und tief infiltrierende Endometriose als Risikofaktoren für schwangerschaftsassozierte Komplikationen*

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Telefonnummer: _____

Sehr geehrte Patientin,

um mehr über Schwangerschaften bei Patientinnen mit Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose zu lernen, möchten wir Sie im Folgenden bitten einige Fragen zu beantworten.

Der Fragebogen ist in 4 Teile gegliedert:

1. Schwangerschaften
2. Allgemeine Krankheitsgeschichte
3. Beratung und Betreuung in der Schwangerschaft und bei der Geburt
4. Verlauf und Outcome der ersten Schwangerschaft, bei der ein lebendes oder totes Kind mit mehr als 500g geboren wurde

Die Fragen sind zum Teil sehr detailliert und beziehen sich auf Ereignisse in der Vergangenheit. Der Großteil der Informationen, die wir benötigen, sind im Mutterpass eingetragen. Wir haben jeweils vermerkt, auf welche Seite im Mutterpass wir uns beziehen. Sie können uns gerne Kopien oder Fotos aller beschriebenen Seiten zusammen mit dem Fragebogen zurückschicken. Auch, wenn Sie den Entlassungsbrief aus der Entbindungsklinik noch zur Hand haben, freuen wir uns, wenn Sie uns eine Kopie zukommen lassen.

Einige der Fragen sind eventuell sehr privat oder erinnern Sie an unangenehme oder traurige Erfahrungen. Wenn das der Fall ist, möchten wir uns aufrichtig entschuldigen. Gleichzeitig wären wir Ihnen für eine Teilnahme an der Befragung sehr dankbar, gerade wenn Sie Komplikationen erlebt oder unangenehme Erfahrungen gemacht haben. Ziel der Studie ist es, das Risiko für derartige Ereignisse besser zu erkennen und so im besten Falle Komplikationen zu verhindern.

Bei Rückfragen zum Fragebogen erreichen Sie uns per Email an laura.ortlieb@charite.de. Vielen herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Studienleiterin
Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner

Studienärztin
Dr. med. Teresa Mira Gruber

Promotionsstudentin
Laura Ortlieb

1. Schwangerschaften

Bitte machen Sie Angaben zu allen bisherigen Schwangerschaften. Verwenden Sie für jede Schwangerschaft eine eigene Zeile. Wenn Sie mehr als 4 mal schwanger waren, verwenden Sie bitte die Rückseite um weitere Angaben zu machen.

	In welchem Jahr endete die Schwangerschaft?	Outcome
1.		<input type="checkbox"/> Lebendgeburt <input type="checkbox"/> Schwangerschaftsabbruch <input type="checkbox"/> Extrauterin gravidität (EUG) bzw. Eileiterschwangerschaft <input type="checkbox"/> Fehlgeburt/Abort (Schwangerschaftswoche: _____) <input type="checkbox"/> Totgeburt
2.		<input type="checkbox"/> Lebendgeburt <input type="checkbox"/> Schwangerschaftsabbruch <input type="checkbox"/> Extrauterin gravidität (EUG) bzw. Eileiterschwangerschaft <input type="checkbox"/> Fehlgeburt/Abort (Schwangerschaftswoche: _____) <input type="checkbox"/> Totgeburt
3.		<input type="checkbox"/> Lebendgeburt <input type="checkbox"/> Schwangerschaftsabbruch <input type="checkbox"/> Extrauterin gravidität (EUG) bzw. Eileiterschwangerschaft <input type="checkbox"/> Fehlgeburt/Abort (Schwangerschaftswoche: _____) <input type="checkbox"/> Totgeburt
4.		<input type="checkbox"/> Lebendgeburt <input type="checkbox"/> Schwangerschaftsabbruch <input type="checkbox"/> Extrauterin gravidität (EUG) bzw. Eileiterschwangerschaft <input type="checkbox"/> Fehlgeburt/Abort (Schwangerschaftswoche: _____) <input type="checkbox"/> Totgeburt

2. Allgemeine Krankheitsgeschichte

Wann genau wurde bei Ihnen zum ersten Mal Adenomyose bzw. Endometriose festgestellt?

Datum:

Wurden bei Ihnen Myome festgestellt bzw. leiden sie an einem sogenannten Uterus myomatosus? **In welchem Jahr** wurde das zum ersten Mal festgestellt?

ja:
 nein

Wurden Sie jemals wegen Adenomyose bzw. Endometriose operiert? Was wurde genau gemacht und **in welchem Jahr**? (Verwenden Sie ggf. die Rückseite für eine genauere Auflistung.)

ja:
 nein

3. Beratung und Betreuung in der Schwangerschaft und bei der Geburt

Wir möchten Sie dazu befragen, welche Rolle Adenomyose und tief infiltrierende Endometriose in Gesprächen mit Ihren behandelnden Ärztinnen in der Schwangerschaftsvorsorge und in der Entbindungsklinik gespielt haben. Uns interessiert dabei auch ganz besonders Ihre persönliche Meinung.

Wurden Sie in der Schwangerschaft von Ihrer Frauenärztin auf Endometriose bzw. Adenomyose als Risikofaktor in der Schwangerschaft angesprochen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Wurden Sie in der Entbindungsklinik auf Endometriose bzw. Adenomyose als Risikofaktor in der Schwangerschaft angesprochen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Sollten Schwangerschaften bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose Ihrer Meinung nach als Risikoschwangerschaften behandelt werden?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Hätten Sie sich mehr Beratung zu Endometriose bzw. Adenomyose als Risikofaktor in der Schwangerschaft gewünscht...

... vor der ersten Schwangerschaft durch die Frauenärztin?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
... in der Schwangerschaftsvorsorge?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
... in der Entbindungsklinik?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Stellen Sie sich vor, Sie hätten schon sehr jung erfahren, dass Sie Endometriose bzw. Adenomyose haben. Hätten Sie Ihre Familienplanung dann anders gestaltet?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
--	-----------------------------	-------------------------------

Wie waren Ihre Symptome durch Endometriose bzw. Adenomyose **während** der ersten Schwangerschaft?

besser als vor der ersten Schwangerschaft
 genauso wie vor der ersten Schwangerschaft
 schlimmer als vor der ersten Schwangerschaft

Wie waren Ihre Symptome durch Endometriose bzw. Adenomyose **nach** der ersten Schwangerschaft?

besser als vor der ersten Schwangerschaft
 genauso wie vor der ersten Schwangerschaft
 schlimmer als vor der ersten Schwangerschaft

Was hätten Sie sich zusätzlich an Beratung zum Thema Schwangerschaft bei Adenomyose und tief infiltrierender Endometriose gewünscht? (Verwenden Sie gerne die Rückseite.)

4. Verlauf und Outcome der ersten Schwangerschaft

Im folgenden möchten wir Ihnen Fragen zu der ersten Schwangerschaft stellen, **bei der ein lebendes oder totes Kind mit einem Geburtsgewicht von mehr als 500g geboren wurde**. Wir haben jeweils notiert, wo im Mutterpass die Antwort auf unsere Fragen vermerkt ist. Alternativ können Sie uns gerne Kopien aller beschriebenen Seiten im Mutterpass zusammen mit dem Fragebogen per Post schicken.

Seite 5 bzw. 21 im Mutterpass: *Anamnese und allgemeine Befunde / Erste Vorsorge-Untersuchung*

Lagen Frühere eigene schwere Erkrankungen vor? Wenn ja, welche?
<input type="checkbox"/> ja:
<input type="checkbox"/> nein

Bestand Zustand nach Sterilitätsbehandlung? (Wurde eine künstliche Befruchtung, also eine IVF oder ICSI durchgeführt?)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Bestand Zustand nach Sectio? (Hatten Sie vor dieser Schwangerschaft schon einen Kaiserschnitt?)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Bestand Zustand nach anderen Uterusoperationen? Wenn ja, welchen? (Wurden Sie vor dieser Schwangerschaft schon einmal an der Gebärmutter operiert? z.B. Entfernung von Myomen oder Entfernung von Adenomyomen)
<input type="checkbox"/> ja:
<input type="checkbox"/> nein

Seite 6 bzw. 22 im Mutterpass: *Terminbestimmung*

Berechneter Entbindungstermin	
Berechneter Entbindungstermin (ggf. nach Verlauf korrigiert)	

Bluthochdruck in der Schwangerschaft und Schwangerschaftsvergiftung
(Seiten 7 & 8 bzw. 23 & 24 im Mutterpass)

Kam es in dieser Schwangerschaft zu einem Schwangerschaftsbluthochdruck (Gestationshypertonie)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Kam es in dieser Schwangerschaft zu einer Schwangerschaftsvergiftung (Präeklampsie)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

4. Verlauf und Outcome der ersten Schwangerschaft (Fortsetzung)

(erste Schwangerschaft, bei der ein lebendes oder totes Kind mit mehr als 500g geboren wurde)

Seite 9 bzw. 25 im Mutterpass: *Stationäre Behandlung während der Schwangerschaft*
Mussten Sie in dieser Schwangerschaft über Nacht im Krankenhaus bleiben?

von/bis (wie viele Nächte?)	Klinik	Diagnose	Therapie

Seite 15 bzw. 31 im Mutterpass: *Abschluss-Untersuchung / Epikrise*

Datum der Entbindung	
----------------------	--

Lebendgeburt	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Einlinge oder Mehrlinge	<input type="checkbox"/> ein Kind	<input type="checkbox"/> Zwillinge	<input type="checkbox"/> Mehrlinge
Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> unbestimmt
Geburtsmodus	<input type="checkbox"/> vaginale Geburt (sp)	<input type="checkbox"/> Kaiserschnitt (S)	<input type="checkbox"/> Zange oder Saugglocke (vag. Op.)
Kindslage	<input type="checkbox"/> Schädellage (SL)	<input type="checkbox"/> Beckenendlage (BEL)	<input type="checkbox"/> Querlage (QL)

Gewicht	___ __ g
Apgar-Zahl 1' / 5' / 10'	__ / __ / __
pH-Wert (Nabelarterie)	__ . __

Ist Ihr Kind in den ersten 7 Tagen nach Geburt verstorben?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
--	-----------------------------	-------------------------------

4. Verlauf und Outcome der ersten Schwangerschaft (Fortsetzung)

(erste Schwangerschaft, bei der ein lebendes oder totes Kind mit mehr als 500g geboren wurde)

Wir möchten Ihnen nun noch ein paar Fragen stellen, die über die Informationen im Mutterpass hinausgehen. Wenn es für Sie möglich ist, können Sie uns auch gerne eine Kopie des Entlassungsbriefts aus der Entbindungsklinik zusammen mit dem Fragebogen zukommen lassen.

Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte **nur, wenn ein Kaiserschnitt durchgeführt wurde:**

Warum wurde der Kaiserschnitt durchgeführt? (Was war die Indikation?) z.B. Beckenendlage, relatives Missverhältnis, Geburtsstillstand		
<input type="checkbox"/> nicht bekannt		
Hatten Sie bereits Geburtswehen als der Kaiserschnitt durchgeführt wurde?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte **nur, wenn die Schwangerschaft vor 37+0 Schwangerschaftswochen endete:**

Ist Ihnen der Grund für die Frühgeburt bekannt? z.B. vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen		
<input type="checkbox"/> ja:		
<input type="checkbox"/> nicht bekannt		
Wurde die Geburt medikamentös eingeleitet?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Mutterkuchen

Lag in dieser Schwangerschaft eine Plazenta previa vor? (Lag der Mutterkuchen vor dem inneren Muttermund?)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Blasensprung

Erfolgte der Blasensprung vor Ende der 37. Schwangerschaftswoche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Erfolgte der Blasensprung vor Beginn der Geburtswehen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

4. Verlauf und Outcome der ersten Schwangerschaft (Fortsetzung)

(erste Schwangerschaft, bei der ein lebendes oder totes Kind mit mehr als 500g geboren wurde)

Kam es zu einer der folgenden sehr seltenen Komplikationen?

(Wenn möglich legen Sie eine Kopie vom Entlassungsbrief aus der Entbindungsklinik bei.)

Spontane Uterusruptur in der Schwangerschaft (Verletzung bzw. Riss der Gebärmutter vor Beginn der Geburtswehen)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Uterusruptur unter der Geburt (Verletzung bzw. Riss der Gebärmutter nach Beginn der Geburtswehen)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Spontane Darmperforation in der Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Spontanes Hämoperitoneum in der Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Narbenendometriose im Bereich einer Kaiserschnittnarbe	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Vorzeitige Plazentalösung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Plazenta increta oder Plazenta percreta (in die Gebärmutterwand eingewachsene Plazenta)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Plazentalösungsstörung mit manueller Nachtastung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Andere schwere Komplikationen:

<input type="checkbox"/> ja:
<input type="checkbox"/> nein

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Ortlieb, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Adenomyose und tief infiltrierende Endometriose als Risikofaktoren in der Geburtsmedizin - systematischer Review und retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Adenomyosis and deep-Infiltrating endometriosis as risk-factors for obstetric complications - systematic review and retrospective case-control-study) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all den Menschen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben – insbesondere bei den Folgenden:

Frau Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner und Frau Dr. med. Teresa Mira Gruber danke ich für die Chance in ihrer Arbeitsgruppe zu promovieren, die Idee für das Vorhaben, die Möglichkeit methodisch und inhaltlich dazuzulernen sowie die motivierende und herzliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich und Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli danke ich für die Unterstützung unseres Vorhabens und des Ethikantrags, die Möglichkeit, die Daten zu Schwangerschaften am Charité Campus Virchow-Klinikum zu nutzen sowie für die Bereitstellung der technischen und räumlichen Mittel für unsere Arbeit.

Frau Maja Krajeska vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie danke ich für die geduldige statistische Beratung.

Kelly Bescherer danke ich für die kritische Durchsicht der englischen Version des Abstracts.



Name, Vorname: Ortlieb, Laura

Emailadresse: laura.ortlieb@charite.de

Matrikelnummer:

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Sylvia Mechsner

Promotionsinstitution/ Klinik: CC17 Klinik für Gynäkologie

CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Ortlieb innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 29.01.2020
- Termin 2: 13.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Matching der Patienten*
- *Auswertung der Daten als abhängige Daten*
- *Adjustierung für multiples Testen*
- *Logistische Regressionsmodelle*

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 31.03.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Maja Krajewska

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58