

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Wirksamkeit einer Vitamin D oder einer Kombination aus Vitamin C und
Vitamin E Supplementation im Hinblick auf die Reduktion Endometriose
assoziierter Schmerzen – eine systematische Literaturrecherche

Bachelorarbeit

Im Studiengang

Ökotrophologie

vorgelegt von

Teresa Bamberger



Hamburg

Am 25. August 2022

Gutachter: Prof. Dr. Nina Riedel (HAW Hamburg)

Gutachter: Prof. Dr. Sybille Adam (HAW Hamburg)

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	2
1 Einführung.....	3
1.1 Endometriose.....	3
1.2 Die Pathophysiologie der Endometriose.....	7
1.3 Vitamin D bei der Behandlung von Endometriose.....	9
1.4 Vitamin C und Vitamin E bei der Behandlung von Endometriose.....	11
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	12
1.6 Aufbau der Arbeit.....	12
2 Methodik.....	13
2.1 Recherchestrategie.....	13
2.2 Verfahren der Studienauswahl.....	15
2.3 Bestimmung der Evidenzklasse.....	17
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A double blind Clinical Trial (Almassinokiani et al., 2016).....	18
3.2 Supplementation with vitamin D or omega-3-fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Nodler et al., 2020).....	21
3.3 The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Trial (Amini et al., 2021).....	23
3.4 Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans (Santanam et al., 2013).....	25
3.5 PICOR-Tabellen.....	27
4 Diskussion.....	31
4.1 Methodik.....	31
4.2 Ergebnisse.....	31
4.2.1 Vitamin D.....	32
4.2.2. Vitamin C und Vitamin E.....	34
4.2.3 Ergebnissynthese.....	35
5 Schlussfolgerung.....	37
Literaturverzeichnis.....	38
Anhang.....	42

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ERGEBNISSE DER SCHMERZBEURTEILUNG VON AN ENDOMETRIOSE ERKRANKTEN FRAUEN (MODIFIZIERT NACH ANASTASI ET AL., 2017, 1 FF.).....	10
TABELLE 2: FORSCHUNGSFRAGE IM PICO-SCHEMA (EIGENE DARSTELLUNG MODIFIZIERT NACH BLÜMLE ET AL., 2020, S. 26).....	13
TABELLE 3: ERGEBNISSE DER KEYWORD ABFRAGE IN PUBMED (EIGENE DARSTELLUNG).....	14
TABELLE 4: SUCHSTRATEGIE, DATENBANK, FILTER UND ERGEBNISSE (EIGENE DARSTELLUNG)...	14
TABELLE 5: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN (EIGENE DARSTELLUNG).....	15
TABELLE 6: KATEGORISIERUNG DER EVIDENZKLASSEN NACH STUDIENDESIGN (DGE, 2014, S. 5 F.)	17
TABELLE 7: EIN- UND AUSSCHLIEßKRITERIEN DER STUDIE VON ALMASSINOKIANI ET AL. (MODIFIZIERT NACH ALMASSINOKIANI ET AL., 2016, S. 4961).....	18
TABELLE 8: DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE VON ALMASSINOKIANI ET AL. (MODIFIZIERT NACH ALMASSINOKIANI ET AL., 2016, S. 4964).....	20
TABELLE 9: ERGEBNISSE DER STÄRKSTEN SCHMERZEN IM MONAT NACH NODLER ET AL. (MODIFIZIERT NACH NODLER ET AL., 2020, S. 234).....	22
TABELLE 10: AUSGEWÄHLTE ERGEBNISSE VON AMINI ET AL. (MODIFIZIERT NACH AMINI ET AL., 2021, S. 4).....	24
TABELLE 11: AUSGEWÄHLTE ERGEBNISSE VON SANTANAM ET AL. (MODIFIZIERT NACH SANTANAM ET AL., 2013, S. 11 F.).....	26
TABELLE 12: PICOR-TABELLE ZU EFFECTS OF VITAMIN D ON ENDOMETRIOSIS-RELATED PAIN: A DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL (EIGENE DARSTELLUNG NACH ALMASSINOKIANI ET AL., 2016).....	27
TABELLE 13: PICOR-TABELLE ZU SUPPLEMENTATION WITH VITAMIN D OR Ω -3 FATTY ACIDS IN ADOLESCENT GIRLS AND YOUNG WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS (SAGE): A DOUBLE-BLIND, RANDOM-IZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL (EIGENE DARSTELLUNG NACH NODLER ET AL., 2020).....	28
TABELLE 14: PICOR-TABELLE ZU THE EFFECT OF COMBINED VITAMIN C AND VITAMIN E SUPPLEMENTATION ON OXIDATIVE STRESS MARKERS IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS: A RANDOM-IZED, TRIPLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL (EIGENE DARSTELLUNG NACH AMINI ET AL., 2021).....	29
TABELLE 15: PICOR-TABELLE ZU ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION REDUCES ENDOMETRIOSIS RELATED PELVIC PAIN IN HUMANS (EIGENE DARSTELLUNG NACH SANTANAM ET AL., 2013)	30

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25- Hydroxyvitamin D
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHA	Docosahexaensäure
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
EPA	Eicosapentaensäure
FFQ	Food-Frequency-Questionnaires
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
MCP-1	Monozyten-chemotaktisches Protein-1
MDA	Malondialdehyd
NOAEL	no observed adverse effect levels
PICOR	Population, Intervention, Control, Outcome, Result
PICOS	Population, Intervention, Control, Outcome, Studientyp
RANTES	Chemokin-Ligand-5
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SOD	Superoxiddismutase
TAC	Total Antioxidant Capacity
TGF	transformierender Wachstumsfaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
UL	Tolerable Upper Intake Level
Ω -3-FS	Ω -3-Fettsäuren

Zusammenfassung

Hintergrund: Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen und wird als das Vorkommen endometriumähnliches Gewebes außerhalb der Gebärmutter definiert. Häufige Symptome sind Unfruchtbarkeit und Endometriose assoziierte Schmerzen wie Dysmenorrhö, Dyspareunie und nicht menstruale Unterleibsschmerzen. Eine kausale Therapie ist aufgrund der unbekanntes Pathophysiologie der Erkrankung sowie der Endometriose assoziierten Schmerzen nicht möglich. Alternative Therapiekonzepte neben einer operativen oder medikamentösen Behandlung, inklusive einer Ernährungstherapie, werden derzeit erforscht. Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der Wirksamkeit einer Vitamin D Supplementation oder einer Kombination aus Vitamin C und Vitamin E im Hinblick auf eine Reduktion der Endometriose assoziierter Schmerzen.

Methodik: Es wurde eine systematische Literaturrecherche in PubMed und Science Direct mit den Keywords „endometriosis“, „pain“, „vitamin d“, „vitamin c“, „vitamin e“ und „antioxidants“ durchgeführt. Von den 22 Ergebnissen wurden vier in diese Arbeit eingeschlossen.

Ergebnisse: Bei einer Vitamin D Supplementation konnten keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zur Placebogruppe bezüglich Endometriose assoziierten Schmerzen festgestellt werden. Durch die Supplementation einer Kombination aus Vitamin E und Vitamin C konnten signifikante Ergebnisse in Hinblick auf die Reduktion von Endometriose assoziierten Schmerzen festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Eine Supplementation von Vitamin C und Vitamin E scheint Endometriose assoziierte Schmerzen bei an Endometriose erkrankten Frauen signifikant zu senken. Bei einer Vitamin D Supplementation konnte dies nicht beobachtet werden. Weitere und differenziertere Forschung im Bereich der Endometriose assoziierten Schmerzen sind notwendig.

Limitationen: Die Literaturrecherche wurde nur in zwei Datenbanken durchgeführt und enthält nur vier Studien.

Abstract

Background: Endometriosis is one of the most common gynecological diseases and is defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. Common symptoms are infertility and endometriosis associated pain, such as dysmenorrhea, dyspareunia and non-menstrual pelvic pain. A causal therapy is not yet possible due to the unknown pathophysiology of the disease and the endometriosis associated pain. Alternative therapeutic concepts besides surgery or medication, including nutritional therapy, are currently being researched. The aim of this paper is to compare the effectiveness of vitamin D supplementation or a combination of vitamin C and vitamin E on endometriosis associated pain.

Methods: A systematic literature search was conducted in PubMed and ScienceDirect using the keywords “endometriosis”, “pain”, “vitamin d”, “vitamin c”, “vitamin e” and “antioxidants”. Of the 22 results, four were included in this paper.

Outcomes: No significant results were found with vitamin D supplementation compared to the placebo group regarding endometriosis associated pain. The supplementation of a combination of vitamin E and vitamin C showed significant results in reducing endometriosis associated pain.

Conclusion: Supplementation of vitamin C and vitamin E seems to significantly reduce endometriosis associated pain in women suffering from endometriosis. This could not be observed with vitamin D supplementation. Further and more differentiated research in the field of endometriosis associated pain is needed.

Limitations: The literature search was only conducted in two databases and contains only four studies.

1 Einführung

Ziel der Einführung ist es Hauptmerkmale der Endometriose zu erläutern, sowie den Zusammenhang zwischen den Endometriose assoziierten Schmerzen und Vitamin D, Vitamin C und Vitamin E zu verdeutlichen. Weiterhin wird das Ziel dieser Arbeit inklusive der Forschungsfrage sowie der Aufbau der Arbeit beschrieben.

1.1 Endometriose

Bei Endometriose handelt es sich um eine der häufigsten benignen gynäkologischen Erkrankungen der Frau im reproduktiven Alter (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG, 2020, S. 47 f.*). Definiert wird diese Erkrankung als das Vorkommen endometriumähnliches Gewebe außerhalb der Gebärmutter, sogenannte Endometrioseherde, häufig an Eierstöcken, Eileitern, Darm, Bauchfell oder Harnblase (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG, 2020, S. 56 f.*). Zu Verklebungen, Verwachsungen und Entzündungen können Endometrioseherde führen, da diese, wie das Endometrium, zyklisch wachsen und bluten (Giudice, 2010, S. 2389). Endometriose präsentiert sich hierbei sehr unterschiedlich. Endometrioseherde können als oberflächliche peritoneale Läsionen, Zysten oder als eine Infiltration von bis zu 5 mm mit Vernarbung und Verwachsungen beschrieben werden (Zondervan et al., 2020, S. 1245).

Je nach Lokalisation und Größe dieser Endometrioseherde wird die Endometriose in verschiedene Formen unterteilt. Die konsensbasierte S2k-Leitlinie der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe unterscheidet zwischen peritonealer Endometriose, ovarieller Endometriose, tief infiltrierender Endometriose und Adenomyosis uteri. Tief infiltrierende Endometriose bezieht sich auf Endometrioseherde, die in benachbarte Gewebe oder Organe wachsen mit einer Infiltration von mindestens 0,5 cm (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG, 2020, S. 51 f.*).

Die genaue Prävalenz von Endometriose ist unbekannt (Zondervan et al., 2020, S. 1244). Schätzungen nach ist eine von zehn Frauen an Endometriose erkrankt, ca. 2 Millionen insgesamt und jährlich kommen ca. 40 000 weitere hinzu (Robert-Koch-Institut, 2020, S. 75). In dem Forderungskatalog an die Bundesregierung verschriftlicht und erläutert die Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V. verschiedene Handlungsbedarfe aus der Sicht von Endometriosebetroffenen in den Bereichen Aufklärung, Diagnostik, Behandlung und Forschung, Arbeitsrecht, politische Strukturen und

internationale Zusammenarbeit mit dem Ziel eine Verbesserung der an Endometriose erkrankten Frauen zu schaffen (Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V., 2021, S. 1 f.).

Häufige Symptome der Endometriose sind starke zyklische Unterleibsschmerzen vor oder während der Menstruation (Dysmenorrhö), starke nicht menstruale Unterleibsschmerzen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), starke und unregelmäßige Menstruation, Unfruchtbarkeit und eine Störung der Defäkation (Dyschezie) sowie viele weitere unspezifische Symptome (Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schwindel). Aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufs und der schmerzhaften Symptomatik ist die Erkrankung häufig mit Belastungen im Privat- und Berufsleben und einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden (Robert-Koch-Institut, 2020, S. 76). Asymptomatische Fälle der Endometriose sind jedoch ebenfalls bekannt (Becker et al., 2022, S. 21 f.; *Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 65).

Unter Endometriose assoziierten Schmerzen sollen im Folgenden nicht menstruale Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö und Dyspareunie verstanden werden. Die subjektive Beurteilung der Schmerzen erfolgt häufig mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10, wobei null keine Schmerzen und zehn starke Schmerzen bedeuten.

Der bisherige Goldstandard der Diagnostik von Endometriose war die Laparoskopie mit Gewebentnahme zur histologischen Untersuchung. Im Vorfeld sollte die Verdachtsdiagnose durch einen Endometriose spezifischen Fragebogen sowie mithilfe einer transvaginalen Sonographie oder einer Magnetresonanztomographie abgesichert sein (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 68 f.). Einige Formen der Endometriose, wie z.B. die ovarielle Endometriose, sind auch durch bildgebende Verfahren deutlich sichtbar. Daher wird empfohlen, die operative Diagnosesicherung nur bei Notwendigkeit und Wunsch der Patientin durchzuführen, welches jedoch die Dunkelziffer der Erkrankten erhöht (Becker et al., 2022, S. 25 ff.). Bislang gibt es noch keine geeigneten Biomarker für eine Endometriose Diagnose (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 68). Bei vielen Betroffenen wird auch nur die Verdachtsdiagnose geäußert, ohne eine endgültige Diagnosestellung. Zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung vergehen im Durchschnitt in Deutschland und Österreich 10,4 Jahre und mindestens eine falsche Diagnose wird in diesem Zeitraum gestellt (Hudelist et al., 2012, S. 3412).

Während der Laparoskopie wird ebenfalls die anatomische Ausdehnung der Endometriose beschrieben und anhand einer Klassifikation vereinheitlicht. Die am häufigsten genutzte Klassifikation ist der rASRM-Score der American Society for Reproductive Medicine, welche auch die S2k-Leitlinie empfiehlt (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 51 ff.). Hierbei wird das makroskopische Erscheinungsbild der peritonealen und ovariellen Endometriose sowie der Adhäsionen durch eine Punktevergabe klassifiziert. Anschließend wird das

Stadium der Endometriose (I-IV) anhand der Gesamtpunktzahl bestimmt und in minimale, geringe, mäßige oder schwere Endometriose eingeteilt (American Society for Reproductive Medicine, 1997, S. 819).

Es gibt noch weitere Klassifikationssysteme, wie z.B. Enzian, welcher auch die tief infiltrierende Endometriose beschreibt. Schmerzsymptome und Unfruchtbarkeit werden in beiden Klassifikationssystemen nicht erfasst (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 54). Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Endometriose Erkrankung anhand des rASRM-Stadium sowie der Schwere der Schmerzsymptome konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden (Vercellini et al., 2007, S. 266).

Aktuell ist nur eine reine Symptombehandlung der Endometriose möglich, da die vollständige Pathogenese noch ungeklärt ist (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 49). Fokussiert wird sich hierbei auf die Behandlung der Unfruchtbarkeit sowie eine Reduktion der Endometriose assoziierten Schmerzen, je nach Wunsch der Patientin.

Es gibt verschiedene Ansätze für eine Behandlung. Grundsätzlich wird zwischen einer konservativen (hormonellen und / oder medikamentösen) oder einer operativen Behandlung unterschieden. Von immer größerer Bedeutung sind auch alternative Therapieansätze, wie z.B. Ernährung, Osteopathie, Yoga, Physiotherapie oder Akupunktur (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 69 ff.).

Ein positiver Effekt einer Hormontherapie mit Dienogest, Wirkstoff der Antibabypille, und Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) – Analoga kann eine oftmals wirksame Reduktion der Endometriose assoziierten Schmerzen sein. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass zu diesem Zeitpunkt keine Schwangerschaft möglich ist, auch wenn diese gewünscht werden sollte. Das Prinzip einer wirksamen Hormontherapie ist die Induktion einer therapeutischen Amenorrhoe, also die Kontrolle bzw. Unterdrückung der natürlichen Menstruation. In der medikamentösen Behandlung von Endometriose assoziierten Schmerzen stehen Analgetika (Schmerzmittel) sowie entzündungshemmende Medikamente (nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen) im Vordergrund (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 69 ff.).

Die operative Behandlung wird heute als minimalinvasive Laparoskopie durchgeführt. Ziel ist hier die Entfernung der endometriotischen Läsionen und das Lösen der Adhäsionen, wodurch die Endometriose assoziierten Schmerzen reduziert werden sollen (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG*, 2020, S. 76 f.). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass bei bis zu 75 % der Frauen innerhalb von zwei Jahren nach der Operation die Symptome wieder auftreten und eine weitere Operation notwendig ist (Olive, 2002, S. 57).

Bislang konnten Querschnitts- und Kohortenstudien noch keinen klaren Vorteil der operativen Therapie gegenüber einer medikamentösen Therapie zur Behandlung von Endometriose assoziierten Schmerzen zeigen (*Diagnosis and Therapy of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG, 2020, S. 77*).

Die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten sind für viele Betroffene aufgrund starker Nebenwirkungen, der hohen Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens der Endometrioseherde sowie des mäßigen Therapieerfolges nur temporäre Lösungen (Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V., 2021, S. 1).

Die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) empfiehlt daher eine gemeinsame Entwicklung einer Behandlungsstrategie mit individuellem Behandlungsziel zwischen behandelndem Arzt und Patientin (Becker et al., 2022, S. 29).

Ernährung, in Form von Ernährungsumstellungen, Verzicht auf bestimmte Lebensmittel oder die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, wird aktuell als alternative Behandlungsform stark diskutiert und erforscht.

Viele an Endometriose erkrankte Frauen nehmen eigenständig Ernährungsumstellungen vor oder nehmen Nahrungsergänzungsmittel ein, um Endometriose assoziierte Schmerzen zu verringern und haben laut eigenen Aussagen damit häufig Erfolg (Krabbenborg et al., 2021, S. 952). Auch bei qualitativen Interviews bestätigten Frauen, die solche eigenständigen Ernährungsumstellungen wie z.B. Vitaminsupplementation oder Verzicht auf Gluten vorgenommen haben, eine Verringerung der eigenen Schmerzen und Müdigkeit sowie eine allgemein gesteigerte Lebensqualität (Vennberg Karlsson et al., 2020, S. 1 ff.).

Durch die Daten der Nurses Health Study II konnte eine inverse Beziehung zwischen der Vitamin B, C und E Aufnahme und des Endometriose Risikos nachgewiesen werden (Darling et al., 2013, S. 24). Ebenso wurde durch die gleichen Daten deutlich, dass ein höherer Verzehr von Milchprodukten und ein höherer Vitamin-D-Status im Blut ebenfalls mit einem geringeren Endometriose Risiko verbunden ist (Harris et al., 2013, S. 420).

Jurkiewicz-Przondziona et al. kamen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Risiko an Endometriose zu erkranken und bestimmten Lebensmitteln gibt. Fischöle, Obst und Gemüse sowie Milchprodukte (reich an Calcium und Vitamin D) sowie Ω -3-Fettsäuren (Ω -3-FS) sind jedoch wahrscheinlich mit einem geringeren Endometriose Risiko verbunden. Anders bei Lebensmitteln, welche reich fettreich, insbesondere trans-Fettsäuren sind, roten Fleischsorten und Alkohol (Jurkiewicz-Przondziona et al., 2017, S. 101).

Die vorliegenden widersprüchlichen und wenigen Studienergebnisse reichen derzeit für eine wissenschaftlich fundierte Ernährungsempfehlung nicht aus (Helbig et al., 2021, S. 191).

1.2 Die Pathophysiologie der Endometriose

Die Pathogenese und Pathophysiologie der Endometriose sind noch nicht vollständig bekannt. Vieles deutet darauf hin, dass es ein Zusammenspiel aus verschiedenen Faktoren ist, einschließlich immunologischer Reaktionen, oxidativem Stress, Genetik, Epigenetik und induzierter Entzündungsreaktionen (Samimi et al., 2019, S. 19384).

Auf die genetische und epigenetische Komponente wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

Ein Hauptinteresse liegt darin herauszufinden, wie endometriumähnliches Gewebe in die Bauchhöhle gelangen kann. Die weitakzeptierte Theorie der retrograden Menstruation von Samson geht davon aus, dass durch den Rückfluss von Menstruationstrümmern, welche lebensfähige Endometrium Zellen enthalten, durch die Eileiter diese Zellen in die Bauchhöhle transportiert werden könnten. Eine weitere Möglichkeit wäre der Transport von Endometrium Zellen durch Lymph- und Blutgefäße in die Bauchhöhle. Weiterhin auch diskutiert wird die Coelomische Metaplasie, bei welcher peritoneales Mesothelgewebe in Endometriumgewebe umgewandelt wird (Zondervan et al., 2020, S. 1246–1249).

Eine retrograde Menstruation wurde bei vielen Frauen laparoskopisch beobachtet, auch bei Frauen, die nicht an Endometriose erkrankt sind. Daher werden verschiedene Faktoren vermutet, die für eine Haftung der Endometrium Zellen an der Peritoneal Oberfläche, Proliferation der Zellen und der Fähigkeit zur Weiterentwicklung zu endometriotischen Läsionen verantwortlich sind. Andererseits gehen auch einige Wissenschaftler davon aus, dass Betroffene eine Immundysregulation haben, weswegen es dem Körper unmöglich ist, diese Fragmente wirksam zu beseitigen und sich so Läsionen bilden (Maddern et al., 2020, S. 2).

Örtlich begrenzte Entzündungen lösen die endometriotischen Läsionen mithilfe von Makrophagen, Monozyten, Neutrophile und Eosinophile aus, die Zytokine, Chemokine und Prostaglandine produzieren. Die Makrophagen unterstützen dabei auch eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 β (IL-1 β) und weitere proangiogene Faktoren. Durch eine erhöhte Zytokin Produktion wird ebenfalls die Produktion von reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) angeregt, welche wiederum oxidativen Stress produzieren (Zondervan et al., 2020, S. 1246–1249).

Unter oxidativem Stress wird ein Ungleichgewicht zwischen Prooxidantien (freie Radikale) und Antioxidantien verstanden. Freie Radikale, wie z.B. ROS, sind hochreaktive Moleküle, welche sich an Zellstrukturen binden und so zu Zellschäden oder verschiedenen Krankheiten führen. Die Zellen verfügen über ein breites Spektrum an eigenen Antioxidantien wie z.B. Superoxiddismutase (SOD) oder Katalase (Baboo et al., 2019, S. 170).

Nach den Untersuchungen von Carvalho et al., welche eine systematische Literaturrecherche nach Biomarkern für oxidativen Stress bei an Endometriose erkrankten Frauen durchführten, wurde deutlich, dass 23 von insgesamt 36 untersuchten Biomarkern signifikant höher waren als bei den nicht erkrankten Kontrollpersonen. Hieraus lässt sich schließen, dass oxidativer Stress eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Endometriose spielt (Carvalho et al., 2012, S. 1036 ff.).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie sollte ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Markern für oxidativen Stress, wie SOD, Glutathionperoxidase und Malondialdehyd (MDA) und der Schweregrad der Endometriose anhand des rASRM Scores untersucht werden (Amreen et al., 2019, S. 41). Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei allen Patientinnen mit Endometriose oxidativer Stress vorhanden ist und mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung dieser zunimmt (Amreen et al., 2019, S. 45).

Das von den Endometrioseherden hergestellte entzündliche Milieu ist vermutlich unter anderem auch für die subjektiv wahrgenommenen Endometriose assoziierten Schmerzen verantwortlich, wobei man auch hier anmerken muss, dass die Pathophysiologie dieser Schmerzen noch nicht vollständig bekannt ist (Gruber & Mechsner, 2021, S. 6).

Freie Endigungen von Nervenfasern, welche den Schmerzreiz an das Rückenmark und Gehirn weiterleiten, werden Nozizeptoren genannt. Aktiviert werden diese z.B. durch Hitze, Kälte, starken Druck oder auch Entzündungen im Körper. Die durch die Endometrioseherde produzierten Entzündungsmediatoren wie z.B. Prostaglandine, TNF- α , Chemokin-Ligand-5 (RANTES), IL-6, IL-1 β können demnach die sensorischen Nervenenden direkt aktivieren (Maddern et al., 2020, S. 3). Dieses biochemische Signal muss in ein neuronales Signal umgewandelt werden, um an das Gehirn weitergeleitet werden zu können, wo die Schmerzwahrnehmung stattfindet (Gruber & Mechsner, 2021, S. 4). Die produzierten Entzündungsmediatoren führen zu einer neurogenen Entzündung der Nervenenden, da eine positive Rückkopplung stattfindet und diese führt zu einer weiteren Produktion von proinflammatorischen Modulatoren führt. Durch die anhaltende Entzündung kommt es zu strukturellen Veränderungen an den Nervenenden, welches wiederum als periphere Sensibilisierung bezeichnet wird. Hierdurch wird die Empfindlichkeit der Schmerzwahrnehmung gesteigert, sodass Stärke und Dauer der Nervenaktivität zunehmen, und wiederum ein stärkerer Schmerz empfunden wird (Maddern et al., 2020, S. 3).

Die Endometriose assoziierten Schmerzen können nicht nur alleine durch eine Entzündung an den endometriotischen Läsionen hervorgerufen werden, da nach einer laparoskopischen Entfernung der Läsionen nur 40 % der chirurgisch behandelten Frauen eine Schmerzlinderung wahrnehmen (Olive, 2002, S. 58).

1.3 Vitamin D bei der Behandlung von Endometriose

Unter den Vitaminen nimmt das Vitamin D eine Sonderstellung ein, da es über Lebensmittel aufgenommen werden kann sowie durch eine körpereigene Bildung mithilfe von UVB-Licht aufgenommen werden kann. Unter üblichen Lebensbedingungen werden nur ca. 10 – 20 % mit der Nahrung aufgenommen und dies hauptsächlich durch fettreiche Fische oder mit Vitamin D angereicherten Lebensmittel (Heseker et al., 2012, S. 232 ff.).

Das fettlösliche Vitamin kann als Vitamin D₃ (Cholecalciferol) und Vitamin D₂ (Ergocalciferol) vorliegen. Beide Vitaminformen werden erst in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) und dann in der Niere und anderen Geweben zu der biologisch aktiven Form 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D₃) umgewandelt (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, 2012, S. 2812 ff.). Vitamin D₃ hat beim Menschen eine 70 % höhere biologische Aktivität im Vergleich zu Vitamin D₂ haben (Heseker et al., 2012, S. 232 ff.).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt bei fehlender endogener Synthese für eine erwachsene Frau 20 µg pro Tag (DGE, 2012, S. 241). Aufgrund des Risikos einer Vitamin D Intoxikation hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) ein Tolerable Upper Intake Level (UL) von 100 µg / Tag festgelegt, dieser Wert sollte nicht überschritten werden. Weiterhin wurde auch der sog. NOAEL-Wert (no observed adverse effect levels) von 200 µg / Tag veröffentlicht. Dieser beschreibt die höchste Dosis eines Stoffes bei dem keine schädigenden Auswirkungen beobachtet wurde (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, 2012, S. 2812 ff.).

Vitamin D konnte in der Vergangenheit eine antiproliferative, entzündungshemmende, antioxidative und immunmodulatorische Wirkung nachgewiesen werden (Lips, 2006, S. 4 ff.)

Die immunologischen Eigenschaften des Vitamins können durch die Expression des Vitamin D Rezeptors im Fortpflanzungsgewebe genutzt werden und sollen unter anderem dadurch an der Pathogenese der Endometriose beteiligt sein (Kalaitzopoulos et al., 2020, S. 109).

Durch die erhöhte Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen wie z.B. transformierender Wachstumsfaktor (TGF) oder Interleukin-4 (IL-4) und die verminderte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. TNF- α , IL-2, IL-6 kann Vitamin D zu einer Verbesserung von chronischen Entzündungen beitragen, welche ebenfalls bei der Endometriose vorliegen (Sassi et al., 2018, S. 2 f.). Die Blockierung der Zytokin Produktion ist über die Hemmung der Nuklearfaktor- β -Signalübertragung sowie über die erhöhte Produktion von Phosphatase 5 möglich (Krishnan & Feldman, 2011, S. 316).

Eine weitere Begründung für eine Schmerzreduktion könnte die durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hervorgerufene Abnahme der Prostaglandinsynthese und Prostaglandinaktivierung sein durch die Hemmung der Cyclooxygenase 2 und Hochregulierung der 15-Hydroxyprostaglandin-Dehydrogenase. Prostaglandine aus der Arachidonsäure sind für Schmerzen verantwortlich (Colonese et al., 2015, S. 5).

In vitro konnten Miyashita et al., durch die Behandlung kultivierter menschlicher endometriotischer Stromazellen mit der biologisch aktiven Vitamin D Form, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ nachweisen, dass die IL-1 β oder TNF- α induzierte entzündliche Reaktion und die Prostaglandinaktivität deutlich reduziert wurde (Miyashita et al., 2016, S. 2371). Beides trägt zu einer Verringerung von Entzündungen bei und zeigt, dass Vitamin D eine positive Wirkung bei der Behandlung haben könnte.

Durch Beobachtungsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Frauen mit Endometriose im Vergleich zu ihren Kontrollpersonen einen niedrigeren Vitamin-D-Status haben. Gleichzeitig wurde deutlich, dass eine Hypovitaminose D ein potentieller Risikofaktor für Endometriose darstellen kann (Qiu et al., 2020, S. 150).

Die Studie von Anastasi et al. konnte ebenfalls zeigen, dass Frauen mit Endometriose einen niedrigeren Vitamin-D-Status haben als gesunde Frauen im gebärfähigen Alter. Zusätzlich hierzu wurden die Frauen nach einer subjektiven Schmerzbeurteilung befragt. Die Ergebnisse dieser an Endometriose erkrankten Frauen (n= 104) mithilfe einer VAS ist in Tab. 1 dargestellt bezüglich Dysmenorrhö, Dyspareunie und nicht menstrualer Unterleibsschmerzen. Hierdurch wird nochmals deutlich, wie viele Frauen mit Endometriose unter diesen Schmerzen leiden. Das Vorhandensein mäßiger/ schwerer Schmerzen ($\text{VAS} \geq 5$) korreliert signifikant mit einem unzureichenden Vitamin D Status (Anastasi et al., 2017, S. 1 ff.).

Tabelle 1: Ergebnisse der Schmerzbeurteilung von an Endometriose erkrankten Frauen (modifiziert nach Anastasi et al., 2017, 1 ff.)

	Kein Schmerz (VAS=0)	leichte Schmerzen (VAS=1-4)	mäßige Schmerzen (VAS=5-7)	starke Schmerzen (VAS=8-10)
Dysmenorrhö	0	6	19	64
Dyspareunie	50	13	23	18
Nicht menstruale Unterleibsschmerzen	57	12	24	11

1.4 Vitamin C und Vitamin E bei der Behandlung von Endometriose

Oxidativer Stress hat eine wichtige Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Endometriose. Dadurch besteht ein Forschungsinteresse an einem Einsatz von Antioxidantien als eine mögliche Behandlung der Endometriose assoziierten Schmerzen. Im Allgemeinen sollen Antioxidantien die Funktion des Immunsystems verbessern und Schäden durch freie Radikale verhindern (Nirgianakis et al., 2022, S. 1).

Zu den aktuell diskutierten Antioxidantien zählen unter anderem Vitamin A, Vitamin B₆, Vitamin C und Vitamin E, worauf im Folgenden weiter eingegangen werden, soll.

Hauptaufgabe von Vitamin C und Vitamin E ist die Beseitigung freier Radikale, um oxidativen Stress zu verringern und gleichzeitig negative Auswirkungen dessen zu verhindern (Baboo et al., 2019, S. 172). Folgen von oxidativem Stress können Schädigung der DNA, Proteinoxidation und Lipidperoxidation sein (Traber & Stevens, 2011, S. 1006).

Ascorbinsäure, auch unter Vitamin C bekannt, ist ein wasserlösliches Vitamin, welches natürlicherweise mit den höchsten Gehalten in Sanddornbeeren, Paprika und Brokkoli vorkommt. Für den Menschen ist Vitamin C essenziell und muss mit der Nahrung aufgenommen werden (Heseker et al., 2012, S. 134 ff.). Die DGE empfiehlt 95 mg Vitamin C pro Tag für Frauen, wobei Raucher erhöhte Referenzwerte haben (DGE, 2015, S. 14).

Die Hauptaufgabe des Vitamins ist seine Wirkung als Antioxidationsmittel, in Form eines Reduktionsmittels. Vitamin C hat eine unterstützende Rolle bei dem sog. „Vitamin-E-Recycling“, denn durch das wasserlösliche Vitamin wird ein entstandenes Tocopherol-Radikal oxidiert und Vitamin E entsteht, welches wieder antioxidativ wirken kann (Traber & Stevens, 2011, S. 1011). Daher wird eine kombinierte Supplementation für sinnvoll erachtet.

Die radikalische Kettenreaktion der Lipidoxidation ist eine mögliche Auswirkung von oxidativem Stress. Einfluss auf die hierfür notwendigen freien Radikale hat Vitamin C, in dem es wieder als ROS-Fänger fungiert und somit ROS nicht zur Verfügung steht. Die Termination der Lipidoxidation findet mithilfe von Vitamin E, speziell α - und γ -Tocopherol, statt (Traber & Stevens, 2011, S. 1006). Durch das „Vitamin-E-Recycling“ kann Vitamin C wiederum Vitamin E unterstützen und die Lipidoxidation und damit Zellschäden verhindern (Traber & Stevens, 2011, S. 1011). Verschiedene Marker für die Lipidperoxidation wie z.B. MDA waren bei Frauen mit Endometriose erhöht (Carvalho et al., 2012, S. 1034).

Ein Sammelbegriff für die acht natürlich vorkommenden Tocopherole ist Vitamin E. α -Tocopherol ist die biologisch aktivste Form. Ausschließlich Pflanzen können Vitamin E synthetisieren, daher ist

auch Vitamin E essenziell für den Menschen. Das fettlösliche Vitamin kann am einfachsten über pflanzliche Fette und Öle, wie z.B. Weizenkeim-, Maiskeim- oder Rapsöl aufgenommen werden (Heseker et al., 2012, S. 608 ff.). Die DGE empfiehlt zurzeit 12 Tocopherol mg-Äquivalent pro Tag für Frauen (DGE, ÖGE, SGE, 2021).

Neben der starken antioxidativen Fähigkeit ist es Vitamin E weiterhin möglich, durch die Wirkung auf die Enzyme Phospholipase A2 und Cyclooxygenase, die Freisetzung und Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine zu verhindern. Diese sollen in der glatten Muskulatur des Uterus Kontraktionen auslösen, welche dann für die bekannten Dysmenorrhö Schmerzen verantwortlich sind (Vilvapriya & Vinodhini, 2018, S. 2258).

Zahlreiche präklinische Studien haben gezeigt, dass einige Antioxidantien oxidativen Stress wirksam verringern und auch endometriotische Läsionen reduzieren (Baboo et al., 2019, S. 174).

Bei einer Supplementation von Vitamin C und Vitamin E konnten Mier-Cabrera et al. nachweisen, dass nach einer 6-monatigen Supplementation oxidative Stressmarker (MDA und Lipidhydroperoxide) signifikant gesunken sind, sich die Schwangerschaftsrate jedoch während oder nach der Intervention nicht verbesserte (Mier-Cabrera et al., 2008, S. 256).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es daher eine systematische Literaturrecherche durchzuführen, um die Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion von subjektiv wahrgenommenen Endometriose assoziierter Schmerzen bei an Endometriose erkrankten Frauen durch eine Supplementation von Vitamin D oder einer Kombination aus Vitamin E und Vitamin C miteinander zu vergleichen. Dabei handelt es sich ebenfalls um die Forschungsfrage, welche in der Schlussfolgerung dieser Arbeit beantwortet werden soll. Nach dem Wissen der Autorin dieser Arbeit, existiert bis jetzt eine solche Übersichtsarbeit mit diesem Thema noch nicht.

1.6 Aufbau der Arbeit

Im ersten Kapitel dieser Arbeit werden die theoretischen Hintergründe erläutert, wodurch die Relevanz des Forschungsthemas verdeutlicht wird. Am Ende dieses Kapitels wird das Ziel der Arbeit genannt sowie die Forschungsfrage formuliert, welche in der Schlussfolgerung dieser Arbeit beantwortet werden soll. Die Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche hierfür wird in der Methodik erläutert und grafisch dargestellt. Es folgt eine schriftliche und tabellarische Auswertung der Ergebnisse der Literaturrecherche. Anschließend werden die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert und in der Schlussfolgerung zusammengefasst.

2 Methodik

Im folgenden Kapitel wird die Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche inklusive Recherchestrategie sowie Ein- und Ausschlusskriterien erläutert. Im Anschluss wird das Verfahren der Studiauswahl beschrieben und als Study Flow Chart graphisch dargestellt. Weiterhin wird eine Evidenzbewertung der ausgewählten Studien vorgenommen.

2.1 Recherchestrategie

Um die in Kap. 1.5 vorgestellte Forschungsfrage nach einer systematischen Literaturrecherche beantworten zu können, wurde diese zunächst mithilfe des PICOS-Schemas (Population, Intervention, Control, Outcome, Studientyp) (siehe Tab. 2) dargestellt, um relevante Keywords identifizieren zu können.

Tabelle 2: Forschungsfrage im PICO-Schema (eigene Darstellung modifiziert nach Blümle et al., 2020, S. 26)

Population	Intervention	Control	Outcome	Studientyp
Frauen, welche an Endometriose erkrankt sind oder wo eine Endometriose aufgrund von Unfruchtbarkeit vermutet wird	Vitamin D Supplementation	Placebo	Subjektive Schmerzbeurteilung von Endometriose assoziierten Schmerzen (Dysmenorrhö, chronische Unterleibsschmerzen, Dyspareunie) der Probandinnen	RCT
	Supplementation von Vitamin C und Vitamin E			

Als relevante Keywords für die Schlagwortsuche wurden „endometriosis“, „vitamin d“, „vitamin c“, „vitamin e“ und „pain“ identifiziert. Als Synonym für die Vitamine soll ebenfalls „antioxidants“ genutzt werden. Die Suchbegriffe sind in englischer Sprache, da der Großteil der wissenschaftlichen Literatur ebenfalls auf Englisch ist.

Durchgeführt wurde die Literaturrecherche Ende Juli 2022 auf Science Direct und PubMed, welche von der US Library of Medicine zur Verfügung gestellt werden.

Die Ergebnisse der Keyword Abfrage ohne die Nutzung von Suchfilter bei PubMed ist in Tab. 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der Keyword Abfrage in PubMed (eigene Darstellung)

Keyword	Anzahl der Ergebnisse
endometriosis	31.838
vitamin d	97.080
vitamin c	71.420
vitamin e	46.343
antioxidants	678.754
pain	959.128

Die vorgestellten Keywords wurden mithilfe der Booleschen Operatoren AND und OR zu einer Suchstrategie verbunden: (endometriosis) AND (pain) AND ((antioxidants) OR vitamin c OR vitamin e OR vitamin d)). In der Tab. 4 ist die Suchstrategie inklusive der gesetzten Suchfilter und der erhaltenen Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 4: Suchstrategie, Datenbank, Filter und Ergebnisse (eigene Darstellung)

Suchstrategie	Datenbank	Gesetzte Suchfilter	Anzahl Ergebnisse
(endometriosis) AND (pain) AND ((antioxidants) OR vitamin c OR vitamin e OR vitamin d))	PubMed	“Randomized Controlled Trial” “Human”	10
(endometriosis) AND (pain) AND ((antioxidants) OR vitamin c OR vitamin e OR vitamin d))	ScienceDirect	“Research article”	14

2.2 Verfahren der Studienauswahl

Um die Forschungsfrage beantworten zu können, sollten die hierfür genutzten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wichtige Merkmale aufweisen, die in Tab. 5 als Einschlusskriterien aufgeführt sind. Unter anderem zählen hierzu die deutsche oder englische Sprache, eine Intervention mit Vitamin D oder einer Kombination aus Vitamin C und Vitamin E als Supplementation oder eine subjektive Schmerzbeurteilung der Probandinnen mithilfe einer VAS-Bewertung. Ausgeschlossen hingegen werden Studien, welche die Ausschlusskriterien, siehe Tab. 5, erfüllen.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien (eigene Darstellung)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Humanstudie	Tierstudie
Probandinnen: Endometriose oder Endometriose als Verdachtsdiagnose aufgrund von Unfruchtbarkeit, Frauen im gebärfähigen Alter	Frauen in der Menopause
RCT	Keine RCT
Deutsche oder englische Sprache	Weitere Veröffentlichungssprachen außer Deutsch und Englisch
Intervention: Supplementation von Vitamin D oder eine Kombination aus Vitamin C und Vitamin E	weitere Interventionen außer Supplementation von Vitamin D oder eine Kombination aus Vitamin C und Vitamin E
Subjektive Schmerzbeurteilung der Probandinnen mithilfe von VAS	Keine subjektive Schmerzbeurteilung der Probandinnen mithilfe VAS

Insgesamt konnten 24 Ergebnisse durch die zwei Recherchen identifiziert werden. In der Vorauswahl werden alle Duplikate der beiden Recherchen ausgeschlossen (n=2), weswegen bei 22 Artikeln weitere Analysen zur Überprüfung der Eignung in Hinblick auf die Forschungsfrage durchgeführt wurden. Kriterien für das Titel- und Abstractscreening sowie die Volltextanalyse sind die in Tab. 5 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

Durch das Titelscreening wurden insgesamt 14 Artikel ausgeschlossen, da davon neun Artikel keine durch den Titel erkennbare Intervention mit Vitamin D, Vitamin C oder Vitamin E durchgeführt haben. Eine Tierstudie wurde ebenfalls ausgeschlossen. Aufgrund keiner Vitaminsupplementation und keinem Bezug zu Endometriose assoziierten Schmerzen wurden vier weitere Artikel ausgeschlossen. Demzufolge werden nach dem Titelscreening acht Artikel weiter auf ihre Eignung

überprüft. Bei dem Abstractscreening wurden zwei weitere Artikel ausgeschlossen. Ein Artikel war keine RCT und der andere Artikel führte keine alleinige Intervention von Vitamin D oder Vitamin C/ E durch. Nach dem Abstractscreening wurde eine Volltextanalyse von sechs Artikeln vorgenommen. Zwei Artikel wurden nach deren Sichtung ausgeschlossen. Bei einem Artikel wurde nicht deutlich, wie die subjektive Beurteilung der klinischen Symptome durchgeführt wurde, sodass das Einschlusskriterium „mithilfe VAS“ nicht zutraf. Der andere ausgeschlossene Artikel war eine „medical synopsis“, also eine Zusammenfassung eines anderen Textes inklusive eines Kommentars. Der dort vorgestellte Artikel ist ebenfalls unter diesen Ergebnissen zu finden. Insgesamt werden daher vier Artikel in diese Arbeit eingeschlossen. Die graphische Darstellung der Literaturrecherche ist als Study-Flow-Chart in Abb. 1 dargestellt.

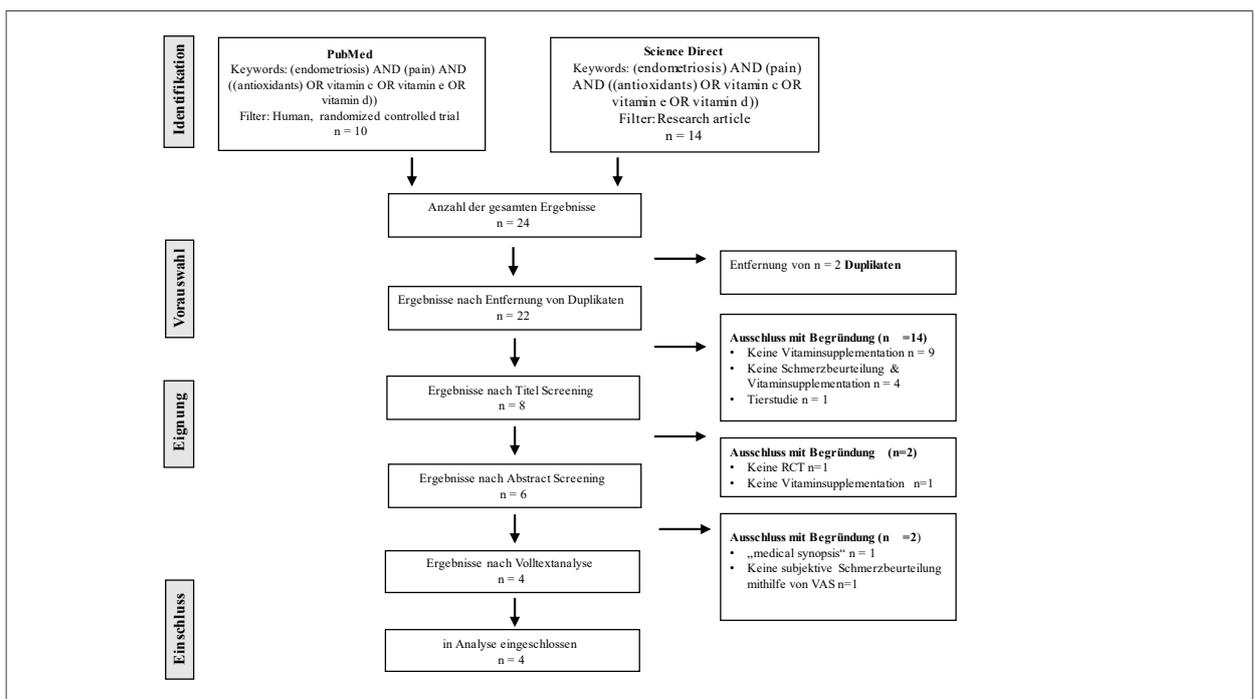


Abbildung 1: Study-Flow-Chart (eigene Darstellung)

2.3 Bestimmung der Evidenzklasse

Die Klassifizierung nach Evidenzstufen auf Grundlage der Evidenzbasierung wird in der evidenzbasierten Medizin genutzt, um die Qualität und wissenschaftliche Aussagekraft von Studien zu bewerten (Gibis & Gawlik, 2001, S. 876). Die für diese Arbeit genutzte Klassifizierung ist in Tab. 6 nach Evidenzklasse und des Studiendesigns dargestellt.

Tabelle 6: Kategorisierung der Evidenzklassen nach Studiendesign (DGE, 2014, S. 5 f.)

Evidenzklasse	Studiendesign
Ia	Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien
Ib	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien
Ic	Nicht randomisierte / nicht kontrollierte Interventionsstudien (wenn gut angelegt)
IIa	Meta-Analyse von Kohortenstudien
IIb	Kohortenstudien
IIIa	Meta-Analyse von Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Fall-Kontroll-Studie
IV	Nicht-analytische Studien (Querschnittsstudien, Fallbeschreibungen etc.) Berichte / Meinungen von Expertenkreisen bzw. Konsensus-Konferenzen, in denen keine Härtegrade ausgesprochen werden und / oder Erfahrung anerkannter Autoritäten

In dieser Arbeit sollen nur RCT Studien berücksichtigt werden, da diese zurzeit die höchste Evidenzklasse haben und als Goldstandard bezüglich der Wirksamkeit einzelner Interventionen gelten (Gibis & Gawlik, 2001, S. 876 f.).

Bei allen hier eingeschlossen Studien handelt es sich um RCTs, welche die Evidenzklasse Ib haben. Eine Meta-Analyse mit den hier vorgestellten Studien zur Beantwortung der unter 1.5 genannten Forschungsfrage wurde bislang noch nicht identifiziert.

3 Ergebnisse

In dem folgenden Kapitel werden die als Ergebnisse generierten Studien vorgestellt und anschließend unter 3.5 in den PICOR (Population, Intervention, Control, Outcome, Resut) Tabellen zusammengefasst.

3.1 Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A double blind Clinical Trial (Almassinokiani et al., 2016)

Almassinokiani et al. wollten in ihrer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Vitamin D Supplementation und Endometriose im Hinblick auf eine Schmerzlinderung nach einer laparoskopischen Behandlung untersuchen.

Grundlage der Rekrutierung der Teilnehmerinnen dieser Studie waren 146 durchgeführte Laparoskopien aufgrund von gynäkologischen Beschwerden am Universitätsklinikum zugehörig zu der Iran University of Medical Sciences, welche auch diese Studie finanziert hat. Vor dieser Operation wurde mithilfe VAS um eine Schmerzbeurteilung bezüglich nicht menstrualer Unterleibsschmerzen und Dysmenorrhö gebeten. Dabei waren null Punkte keine Schmerzen und zehn Punkte eine Beschreibung für die schlimmsten Schmerzen, die jemals erlebt wurden. Bei insgesamt 71 Frauen konnten bei dieser Operation beide Chirurgen Endometriose diagnostizieren, den Schweregrad anhand des rASRM Score erfassen und diese auch behandeln. Acht Wochen danach wurde eine weitere Schmerzbeurteilung von nicht menstrualen Unterleibsschmerzen und Dysmenorrhö durchgeführt. Bei Fällen mit einer VAS-Bewertung > 3 wurde die Frauen um die Teilnahme gebeten, sofern sie auch die in Tab. 7 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie von Almassinokiani et al. (modifiziert nach Almassinokiani et al., 2016, S. 4961)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen zwischen 15 und 40 Jahren	Vitamin D oder Hormonbehandlung in den letzten sechs Monaten vor der Operation
Laparoskopisch bestätigte und behandelte Endometriose Erkrankung	Weitere bekannte Erkrankungen: Bluthochdruck, Diabetes, Leber- oder Nierenerkrankungen
VAS Bewertung > 3 acht Wochen nach der Laparoskopie für nicht menstrualer Unterleibsschmerzen und / oder Dysmenorrhö	Bekannte Malignität
	Frauen in der Menopause

Schlussendlich konnten 39 Probandinnen rekrutiert werden, welche zufällig in Interventions- und Kontrollgruppe eingeteilt wurden. Die 19 Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe supplementierten oral einmal wöchentlich eine Kapsel mit 50 000 IE Vitamin D₃ für einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Kontrollgruppe hingegen supplementierte einmal wöchentlich über den gleichen Zeitraum eine Placebo Kapsel. Beide Kapseln wurden von der Daana Pharma Co. aus Tabriz- Iran hergestellt. Zum Start der Intervention, welche acht Wochen nach der Laparoskopie angesetzt wurde, beinhaltete die Kontrollgruppe 20 Teilnehmerinnen. Eine Teilnehmerin brach die Studie aufgrund einer Schwangerschaft ab. Deswegen schlossen 19 Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe die Studie ab. Vier Wochen nach Beendigung der Supplementation und demnach 24 Wochen nach der Operation wurde nochmals um eine VAS-Bewertung hinsichtlich Dysmenorrhö und Beckenschmerzen gebeten.

Das Durchschnittsalter der Stichprobe lag bei $29,89 \pm 5,30$ Jahre (Durchschnitt \pm Standardabweichung). Die Endometriose wurde bei 45 % als mittelschwer und bei 47 % als schwer eingestuft. Vor der Laparoskopie lagen die Schmerzen für nicht menstruale Unterleibsschmerzen bei $4,45 \pm 3,76$ und für Dysmenorrhö bei $6,89 \pm 2,84$.

In Tab. 8 sind die Ergebnisse der VAS-Bewertungen hinsichtlich der Endometriose assoziierten Schmerzen zu den drei Untersuchungszeitpunkten nach Interventions- und Kontrollgruppe sowie das Signifikanzniveau mithilfe des p-Wertes aufgelistet.

Tabelle 8: Darstellung der Ergebnisse von Almassinokiani et al. (modifiziert nach Almassinokiani et al., 2016, S. 4964)

	Durchschnittliche VAS-Bewertung	Vitamin D₃	Kontrollgruppe	p- Wert
Schmerzbeurteilung vor der Laparoskopie	nicht menstruale Unterleibsschmerzen	4,05 ± 1,45	4,82 ± 4,1	0,513
	Dysmenorrhö	7,37 ± 2,61	6,42 ± 3,04	0,325
Schmerzbeurteilung acht Wochen nach der Laparoskopie und vor der Intervention	nicht menstruale Unterleibsschmerzen	1,53 ± 1,54	1,89 ± 2,40	0,583
	Dysmenorrhö	3,84 ± 2	4,42 ± 2,65	0,365
Schmerzbeurteilung vierundzwanzig Wochen nach der Laparoskopie und vier Wochen nach Beendigung der Intervention	nicht menstruale Unterleibsschmerzen	0,84 ± 1,74	0,68 ± 1,70	0,24
	Dysmenorrhö	2,10 ± 2,33	2,73 ± 2,84	0,45

Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Schmerzlinderung bezüglich Dysmenorrhö und nicht menstrueller Unterleibsschmerzen nach einer Vitamin D₃ Supplementation im Vergleich zu der Placebogruppe 24 Wochen nach einer laparoskopischen Behandlung festgestellt werden.

3.2 Supplementation with vitamin D or omega-3-fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (Nodler et al., 2020)

In dieser randomisierten Placebo-kontrollierten mehrarmigen Interventionsstudie von Nodler et al. sollte untersucht werden, ob eine Nahrungsergänzung von Vitamin D oder Ω -3-FS zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Endometriose assoziierten Schmerzen bzw. Lebensqualität führt und eine Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme bei an Endometriose erkrankten Jugendlichen und jungen Frauen vermindert.

Hierzu wurden nicht schwangere Frauen im Alter von 12 – 25 Jahren mit einer chirurgisch diagnostizierten Endometriose und einer VAS-Bewertung > 3 bezüglich der stärksten Schmerzen im Monat, welche keine Vorgeschichte mit Nierensteinen oder sonstigen chronischen Erkrankungen mit Einfluss auf die Nährstoffabsorption hatten, untersucht. Die sonstige medizinische Behandlung der Endometriose durfte fortgeführt werden, nur keine Einnahme von weiteren Nahrungsergänzungsmitteln. Zum Studienbeginn wurde ebenfalls die 25(OH)D- Konzentration gemessen und wenn diese ≥ 100 ng / mL war, wurden diese Teilnehmer ebenfalls ausgeschlossen. Die Teilnahme an der Studie war erst sechs Wochen nach der Operation möglich.

Nach Zufallsprinzip wurden die 69 Teilnehmerinnen in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe ($n_{\text{Start}}=20$; $n_{\text{Ende}}=17$) bekam Kapseln, welche mit 1000 mg Fischöl gefüllt waren. Diese enthielten insgesamt 720 mg Ω -3-FS, mit 488 g Eicosapentaensäure (EPA) und 178 g Docosahexaensäure (DHA). Die zweite Gruppe ($n_{\text{Start}}=27$; $n_{\text{Ende}}=23$) hingegen bekam Kapseln mit 2 000 IE Vitamin D₃. Die dritte Gruppe ($n_{\text{Start}}=22$; $n_{\text{Ende}}=19$) war die Placebo-Gruppe, wobei die Kapseln mit Laktosepulver gefüllt waren. Diese Kapseln mussten täglich für sechs Monate oral zu sich genommen werden. Die Inhalte der Kapseln für die ersten beiden Gruppen wurden von NaturMade TM produziert und sind im Handel freiverkäuflich. Weitere Untersuchungen dieser Supplemente wurden nicht durchgeführt. Für ein einheitliches Aussehen wurden Gelatinekapseln mit den jeweiligen Inhaltsstoffen gefüllt. Insgesamt zehn Teilnehmer absolvierten nicht alle Untersuchungen, weswegen sie von der Studie ausgeschlossen wurden.

Der primäre Outcome Parameter war die VAS-Bewertung der stärksten Schmerzen im Monat anhand einer validierten VAS. Null bedeuten keine Schmerzen und zehn starke Schmerzen. Hierbei wurde zusätzlich noch die Unterteilung in eine klinisch bedeutsame Veränderung der VAS-Schmerzwerte eingeführt mit $VAS \geq 1,6$. Dies wird als die minimale Veränderung der Schmerzen beschrieben, welche klinisch für die Teilnehmerinnen spürbar sind. Als sekundäre Outcome Parameter wurden noch die Lebensqualität, gemessen mithilfe des Short Form 12 Fragebogens, und das katastrophische

Denken, auf einer Skala von 0 bis 52 eingebunden. Hierbei ist das katastrophische Denken ein Maß für die Schmerzempfindlichkeit. Weiterhin wurde auch die Anzahl der durchschnittlichen eingenommenen Schmerztabletten untersucht.

Zu Studienstart (Baseline-Untersuchung) mussten die Teilnehmer einen Basisfragebogen (demographische Daten, medizinische Anamnese, körperliche Aktivität), eine Schmerzmittelanamnese sowie eine 128-teilige Food-Frequency-Questionnaires (FFQ) ausfüllen. Zu jedem weiteren Studientermin (nach drei und nach sechs Monaten) wurden Umfragen zu Schmerzen, Lebensqualität, Schmerzmitteleinnahme und der aktuellen Behandlung durchgeführt. Blutuntersuchungen bezüglich der Vitamin D und Ω -3-FS (EPA und DHA) Gehalte wurde zu Studienbeginn und nach Ende der Intervention durchgeführt.

Die genauen Ergebnisse bezüglich der stärksten Schmerzen im Monat sind in Tab. 9 dargestellt. Im Vergleich zur Placebogruppe konnte keine signifikante Verbesserung der Schmerzwerte oder der Lebensqualität bei einer Supplementierung von Vitamin D oder Fischöl beobachtet werden. Die klinisch bedeutsame Veränderung der Schmerzwahrnehmung war bei der Vitamin D Supplementierung doppelt so hoch wie bei der Placebo- oder Fischöl-Gruppe. Im Zeitverlauf verbesserten sich die Schmerzwerte innerhalb der Vitamin D Gruppe signifikant ($p = 0,02$).

Tabelle 9: Ergebnisse der stärksten Schmerzen im Monat nach Nodler et al. (modifiziert nach Nodler et al., 2020, S. 234)

VAS-Bewertung	Placebo	Vitamin D	Vitamin D vs. Placebo (p-Wert)
Baseline	6,0	7,0	0,67
Nach drei Monaten	4,9	6,2	0,97
Nach sechs Monaten	4,4	5,5	0,91
p-Wert	0,07	0,02	

Eine signifikante Verbesserung bezüglich des katastrophischen Denkens konnte in allen Gruppen beobachtet werden. Hingegen gab es keine signifikanten Veränderungen bei der durchschnittlichen Schmerzmitteleinnahme in allen Gruppen.

3.3 The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Trial (Amini et al., 2021)

Die Wirkung auf Marker des oxidativen Stresses sowie die wahrgenommene Schmerzintensität bei an Endometriose erkrankten Frauen soll durch das gleichzeitige Verabreichen von Vitamin C und Vitamin E in dieser RCT untersucht werden.

Probandinnen waren hier 60 Frauen im gebärfähigen Alter, von 15 bis 45 Jahren, mit einer laparoskopisch diagnostizierten Endometriose im Stadium I – III. Hierbei war es Amini et al. wichtig, dass keine Vorgeschichte mit einer entzündlichen Beckenerkrankung, keine Nahrungsmittelergänzung in den letzten sechs Monaten, keine chronische Autoimmun-, Stoffwechsel- bzw. endokrine Erkrankung vorliegt. Ebenso sollte keine spezielle Ernährungsform durchgeführt werden. Sobald schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Intervention auftraten, sollten diese Probandinnen von der Studie ausgeschlossen werden.

Nach Zufallsprinzip wurden die Teilnehmerinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe A (n=30) ist die Interventionsgruppe, welche täglich über einen Zeitraum von acht Wochen oral zwei Tabletten Vitamin C mit je 500 mg, also insgesamt täglich 1000 mg und zwei Tabletten Vitamin E mit je 400 IE, insgesamt 800 IE, zu sich nehmen. Beide Supplemente wurden von Zahravi Pharmaceutical Co, Teheran, Iran hergestellt. Die zweite Gruppe (n=30), Gruppe B, nahm täglich Placebo Tabletten aus Mannitol, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon zu sich, welche von Hakim Pharmaceutical Co, Teheran, Iran hergestellt wurden. Die Schachteln, in denen die Tabletten ausgeteilt wurden, waren identisch. Durch unabhängiges Personal, welches nicht an der Studie mitgearbeitet hat, erfolgte die Randomisierung, wodurch Teilnehmer, Wissenschaftler und Statistiker verblindet wurden.

Vor dem Interventionsstart wurde den Probandinnen Blut abgenommen, um die Baseline-Ergebnisse von MDA, ROS und Total Antioxidant Capacity (TAC) als primäre Ergebnisse zu bestimmen. Ein Fragebogen bezüglich demographischer Daten sollte ebenfalls ausgefüllt werden. Die Schmerzintensität bezüglich nicht menstrualer Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö und Dyspareunie wurde mithilfe von VAS individuell bewertet. Diese Bewertung fand vor und alle zwei Wochen während der Intervention statt. Wobei diese Beurteilung die sekundäre Outcome Parameter dieser Studie darstellen.

Nach der Supplementation mit Vitamin C und Vitamin E konnte eine signifikante Verbesserung der MDA ($p=0,002$) und ROS ($p<0,001$)-Werte im Blut gezeigt werden. Bei TAC gab es keine signifikante Verbesserung.

Nach der Intervention konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Schmerzwerte für nicht menstruale Unterleibsschmerzen ($p < 0,001$), Dysmenorrhö ($p < 0,001$) und Dyspareunie ($p < 0,001$) festgestellt werden. Auch in der Placebogruppe wurde eine signifikante Verringerung von Dysmenorrhö ($p < 0,001$) und Dyspareunie ($p < 0,001$) beobachtet. Wobei eine höhere signifikante Reduktion von Dysmenorrhö, Dyspareunie und Unterleibsschmerzen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu beobachten war. Einzelne Mittelwerte der VAS-Bewertung sind in Tab. 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ausgewählte Ergebnisse von Amini et al. (modifiziert nach Amini et al., 2021, S. 4)

	VAS-Bewertung		
		Vor der Intervention	Nach der Intervention
Supplementation von Vitamin C und Vitamin E	Dysmenorrhö	50,23	17,56
	Dyspareunie	66,26	15,43
	Chronische Unter- leibsschmerzen	66,26	12,43
Placebo	Dysmenorrhö	51	31,56
	Dyspareunie	20,73	18,1
	Chronische Unter- leibsschmerzen	16,96	18,63

3.4 Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans (Santanam et al., 2013)

In dieser Studie war das Ziel, die Wirkung von einer Supplementation von Antioxidantien, am Beispiel von Vitamin C und Vitamin E, auf Biomarker für oxidativen Stress sowie Entzündungsmarker in der Peritoneal Flüssigkeit sowie auf die subjektive Schmerzbeurteilung bei an Endometriose erkrankten Frauen zu untersuchen.

Insgesamt 59 Frauen im Alter von 19 bis 41 Jahren mit einer Vorgeschichte von Endometriose und / oder Unfruchtbarkeit nahmen an dieser Studie teil. Hierbei gab es keine Vorbehandlung mit anderen Medikamenten vor oder während der Intervention.

Nach dem Zufallsprinzip wurden die Probandinnen in die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe eingeteilt. Die Interventionsgruppe (n=46) erhielt täglich drei Kapseln mit jeweils 400 IE Vitamin E, insgesamt 1200 IE, und zwei Tabletten mit jeweils 500 mg Vitamin C, insgesamt 1000 mg. Die Kontrollgruppe (n=13) hingegen erhielt Placebo Tabletten. Nach dem Interventionszeitraum von acht Wochen wurden die Probandinnen laparoskopisch operiert, um Peritoneal Flüssigkeit zu entnehmen sowie eine Endometriose Diagnose abzusichern.

Vor, alle zwei Wochen während und nach der Intervention wurde um eine Schmerzbeurteilung anhand einer VAS mit der Skala „keine, leichte, mäßige und starke Schmerzen“ bezüglich Dysmenorrhö, nicht menstruale Unterleibsschmerzen und Dyspareunie gebeten.

In der Peritonealflüssigkeit wurden die Werte von RANTES, IL-6 und Monozyten-chemotaktisches Protein-1 (MCP-1) bestimmt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Entzündungsmarker der Interventionsgruppe signifikant verringert ($p_{\text{RANTES}} < 0,002$, $p_{\text{IL-6}} \leq 0,05$ und $p_{\text{MCP-1}} \leq 0,01$).

Nach der Intervention mit den antioxidativ wirkenden Vitaminen wurde ebenfalls eine signifikante Verbesserung der nicht menstruellen Unterleibsschmerzen beobachtet ($p=0,0055$). Keine statistische signifikante Verbesserung innerhalb der Interventionsgruppe konnte jedoch bei Dyspareunie und Dysmenorrhö festgestellt werden.

Bei insgesamt 43 % der Frauen aus der Interventionsgruppe haben sich die nicht menstruellen Unterleibsschmerzen verbessert. Gleichzeitig verbesserte sich ebenfalls bei 37 % der Frauen die Dysmenorrhö und bei 24 % die Dyspareunie. In der Tab. 11 sind die absoluten Häufigkeiten dargestellt.

Tabelle 11: Ausgewählte Ergebnisse von Santanam et al. (modifiziert nach Santanam et al., 2013, S. 11 f.)

	VAS-Bewertung				
		Keine Schmerzen	Keine Veränderung der Schmerzintensität	Verringerte Schmerzintensität	Erhöhte Schmerzintensität
Supplementation von Vitamin C und Vitamin E	Nicht menstruale Unterleibsschmerzen	4	22	18	2
	Dysmenorrhö	1	26	16	1
	Dyspareunie	9	24	8	1
Placebo	Nicht menstruale Unterleibsschmerzen	2	11	0	0
	Dysmenorrhö	1	6	4	1
	Dyspareunie	3	10	0	0

3.5 PICOR-Tabellen

Tabelle 12: PICOR-Tabelle zu Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial (eigene Darstellung nach Almassinokiani et al., 2016)

Population	Intervention	Control	Outcome	Result
<p>Einschlusskriterien: Frauen zwischen 15 und 40 Jahren laparoskopisch bestätigte und behandelte Endometriose VAS Bewertung > 3 bzgl. Dysmenorrhö und Beckenschmerzen</p> <p>Ausschlusskriterien: Vitamin D oder Hormonbehandlung in den letzten sechs Monaten vor der Laparoskopie weitere Erkrankungen: Bluthochdruck, Diabetes, Nieren- oder Lebererkrankungen bekannte Malignität</p>	<p>Wöchentliche orale Vitamin D₃ Supplementation für zwölf Wochen mit 50 000 IU / Woche (eine Kapsel)</p> <p>Herstellung durch Daana Pharma Co., Tibriz-Iran</p> <p>Start der Intervention: acht Wochen nach der Laparoskopie (zweite Menstruation)</p> <p>n_{Intervention} = 19</p>	<p>Wöchentliche Placebo-Kapsel für einen Zeitraum von zwölf Wochen</p> <p>Herstellung durch Daana Pharma Co., Tibriz-Iran</p> <p>Start: acht Wochen nach der Laparoskopie (zweite Menstruation)</p> <p>n_{Placebo-Start} = 20</p> <p>Abbruch einer Teilnehmerin aufgrund einer Schwangerschaft</p> <p>n_{Placebo-Ende} = 19</p>	<p>VAS- Bewertung: vor der Laparoskopie acht Wochen nach der Laparoskopie: vor der Intervention 24 Wochen nach der Laparoskopie: vier Wochen nach Beendigung der Intervention</p>	<p>Kein signifikanter Unterschied zwischen der Vitamin D₃ Supplementation in Hinblick auf den Schweregrad der Dysmenorrhö und nicht menstrualer Unterleibsschmerzen</p> <p>Durchschnittliche VAS-Bewertung (vier Wochen nach Beendigung der Intervention): Unterleibsschmerzen: Vitamin D₃: 0,84 ± 1,74 Placebo: 0,68 ± 1,70 p-Wert: 0,24 Dysmenorrhö: Vitamin D₃: 2,10 ± 2,33 Placebo: 2,73 ± 2,84 p-Wert: 0,45</p>

Tabelle 13: PICOR-Tabelle zu Supplementation with vitamin D or Ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, random-ized, placebo-controlled trial (eigene Darstellung nach Nodler et al., 2020)

Population	Intervention	Control	Outcome	Result
<p>nicht schwangere Frauen im Alter von 12-25 Jahre mit chirurgisch diagnostizierter Endometriose</p> <p>VAS-Bewertung ≥ 3 für die stärksten Schmerzen im letzten Monat</p> <p>Medizinische Behandlung der Endometriose durfte fortgesetzt werden, aber keine Vitamin- oder NEM Supplementation</p> <p>Bei Studienbeginn > 100 ng/ml Vitamin D im Serum</p> <p>Ausschlusskriterien: Vorgeschichte mit Nierensteinen, chronische Erkrankungen mit Einfluss auf gastrointestinale Absorption von Nährstoffen</p>	<p>orale Vitamin D₃ Supplementation mit 2000 IU / d für sechs Monate</p> <p>n_{Start}=27 n_{Ende}=23</p> <p>orale Fischöl Supplementation (1000 mg Fischöl, davon 720 mg Ω-3-FS mit 488 g EPA und 178 g DHA) für sechs Monate</p> <p>n_{Start}=20 n_{Ende}= 17</p> <p>Produktion der Supplemente durch NatureMade TM (freiverkäuflich), danach Umfüllung in Gelatinekapseln</p>	<p>tägliche Einnahme von Gelatinekapsel mit Laktosepulver für sechs Monate</p> <p>n_{Start}=22 n_{Ende}=19</p>	<p>primär: stärkster Schmerz im letzten Monat anhand VAS-Bewertung</p> <p>→ daraus klinisch bedeutsame Veränderung der VAS-Schmerzen</p> <p>sekundär: Lebensqualität (Short Form 12 Fragebogen), katastrophisches Denken (Skala 0-52), durchschnittliche Anzahl der pro Woche eingenommenen Schmerzmitteln, Serummarker für Ω-3-FS und 25(OH)D im Serum</p>	<p>sechsmonatige Supplementation mit Vitamin D oder Fischöl führt zu keiner klinischen oder signifikanten Verbesserung in Bezug auf die stärksten monatlichen Schmerzen</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderung der Schmerzen zweimal größer bei Vitamin D als bei den anderen beiden Gruppen</p> <p>Signifikante Verbesserung des katastrophischen Denkens in allen Gruppen (p=0,04)</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Schmerzmitteleinnahme</p>

Tabelle 14: PICOR-Tabelle zu The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Random-ized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial (eigene Darstellung nach Amini et al., 2021)

Population	Intervention	Control	Outcome	Result
<p>Frauen im gebärfähigen Alter (15-45 Jahren) mit Unterleibsschmerzen und diagnostizierter Endometriose (Stadium I – III)</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Vorgeschichte mit entzündlichen Beckenerkrankungen - keine Einnahme von NEM in den letzten sechs Monaten - keine chronische Autoimmun-, Stoffwechsel- bzw. endokrine Erkrankung - keine spezielle Ernährungsweise 	<p>n = 30</p> <p>orale Supplementation von täglich zwei Tabletten Vitamin C je 500 mg (insgesamt täglich 1000 mg) hergestellt von Zahravi Pharmaceutical Co., Teheran, Iran und zwei Tabletten Vitamin E je 400 IU (insgesamt täglich 1800 IU) von Zahravi Pharmaceutical Co., Teheran, Iran für acht Wochen</p>	<p>n = 30</p> <p>Placebo Tablette aus Mannitol, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon von Hakim Pharamceutical, Teheran, Iran täglich für acht Wochen</p>	<p>primär: MDA, ROS, TAC</p> <p>sekundär: VAS-Bewertung von nicht menstrualen Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö, Dyspareunie</p>	<p>Signifikante Verbesserung nach Supplementation von MDA (p=0,002) und ROS (p<0,0001), aber nicht TAC im Vergleich zur Placebo-Gruppe</p> <p>Nach Intervention signifikante Verbesserung der Schmerzwerte für nicht menstruale Unterleibsschmerzen (p<0,001), Dysmenorrhö (p<0,001) und Dyspareunie (p<0,001).</p> <p>Auch in der Placebogruppe signifikante Verringerung bei Dysmenorrhö (p<0,001) und Dyspareunie (p<0,001).</p>

Tabelle 15: PICOR-Tabelle zu Antioxidant Supplementation Reduces Endometriosis Related Pelvic Pain in Humans (eigene Darstellung nach Santanam et al., 2013)

Population	Intervention	Control	Outcome	Result
<p>Frauen im Alter von 19 bis 41 Jahren mit nicht menstruellen Unterleibsschmerzen und einer Vorgeschichte von Endometriose und / oder Unfruchtbarkeit</p> <p>Keine Vorbehandlung mit anderen Medikamenten vor oder während der Intervention</p>	<p>n = 46</p> <p>orale Supplementation von täglich drei Kapseln Vitamin E mit je 400 mg (insgesamt 1200 IE) und zwei Tabletten Vitamin C mit je 500 mg (insgesamt 1000 mg) für acht Wochen vor der Operation</p>	<p>n = 13</p> <p>tägliche orale Supplementation von Placebo-Tabletten für acht Wochen vor der Operation</p>	<p>Peritonealflüssigkeit (Entnahme während der Operation): RANTES, IL-6 und MCP-1</p> <p>VAS-Schmerzbewertung für nicht menstruale Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö, Dyspareunie</p>	<p>Signifikante Verringerung der Entzündungsmarker RANTES ($p < 0,002$), IL-6 ($p \leq 0,05$) und MCP-1 ($p \leq 0,01$) nach Supplementation im Vergleich zur Placebogruppe</p> <p>Nach Antioxidantien-supplementation wurde eine signifikante Verbesserung der nicht menstruellen Unterleibsschmerzen beobachtet ($p = 0,0055$). Keine statistisch ($p = 0,2723$), aber klinisch signifikante Verbesserung bei Dyspareunie und Dysmenorrhö</p>

4 Diskussion

Im nachfolgenden Kapitel werden zunächst die Methodik dieser Arbeit und anschließend die Ergebnisse diskutiert. Die Ergebnisdiskussion wird hierbei nochmals in Vitamin D, Vitamin C und Vitamin E sowie in die Ergebnissynthese untergliedert.

4.1 Methodik

Die Methodik dieser systematischen Literaturrecherche unterliegt verschiedenen Limitationen. Gründe hierfür sind zum einen der angesetzte Bearbeitungszeitraum dieser Arbeit von insgesamt acht Wochen sowie die mangelnde Erfahrung der Autorin bei der Durchführung einer systematischen Literaturrecherche in diesem Umfang.

Es wurden nur zwei Datenbanken (PubMed und Science Direct) für die Recherche genutzt, weswegen nur verfügbare Arbeiten aus diesen Datenbanken eingeschlossen werden konnten. Des Weiteren ergab sich durch die Nutzung von Booleschen Operatoren nur eine umfangreiche Suchstrategie. Synonyme wurden nur bei den Keywords in Hinblick auf die Ernährungsintervention (Vitamin D, Vitamin C, Vitamin E, Antioxidantien) genutzt. Weitere Synonyme für den Begriff „pain“ wären möglich und sinnvoll gewesen, um ggf. weitere relevante Studien zu identifizieren, welche sich explizit mit einer Schmerzart beschäftigt haben könnten. Die geringe Zahl an generierten Ergebnissen weist jedoch darauf hin, dass es sich hierbei um ein neues Forschungsgebiet innerhalb der Endometriose Forschung handelt, weswegen auch eine weitere Spezifikation bezüglich Endometriose assoziierter Schmerzen schwierig gewesen wäre.

4.2 Ergebnisse

Wie schon in der Einführung deutlich wurde, besteht aktuell ein großes Forschungsinteresse in der Behandlung von Endometriose, da die aktuellen Therapien nicht zufriedenstellend sind (Krabbenborg et al., 2021, S. 952) (Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V., 2021, S. 1).

Die Wirksamkeit einer Ernährungsintervention in Hinblick auf eine Schmerzreduktion ist schwer operationalisierbar. Schmerzen, auch hier ohne weitere Abgrenzung, werden nur subjektiv wahrgenommen und bewertet. Auch mit Nutzung einer Skala, z.B. VAS, ist die Bewertung subjektiv. Eine weitere Unterteilung möglicher Therapieansätze in Hinblick auf nicht menstruale

Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö, Dyspareunie innerhalb des Krankheitsbildes Endometriose wurde hier, aufgrund der aktuellen Studienlage, nicht durchgeführt.

Die bis jetzt unvollständig bekannte Schmerzphysiologie von Endometriose assoziierten Schmerzen ermöglicht noch keine kausale Therapie. Daher wird in den folgenden Unterkapiteln die Wirksamkeit einer Vitamin D und einer Kombination aus Vitamin C und Vitamin E Supplementation diskutiert mithilfe von insgesamt vier RCT-Studien, wovon sich jeweils zwei mit einer Ernährungsintervention beschäftigt haben.

4.2.1 Vitamin D

Aufgrund der antiproliferativen, entzündungshemmenden und antioxidativen Wirkung wird Vitamin D als mögliche Therapie diskutiert (Lips, 2006, S. 4 f.). Mithilfe erhöhter oder verminderter Produktion verschiedener Stoffwechselprodukte sollen chronische Entzündungen vermindert werden (Sassi et al., 2018, S. 2 f.). Ein niedriger Vitamin-D-Status konnte mit dem Vorhandensein mäßiger / schwerer Schmerzen in Verbindung gebracht werden (Anastasi et al., 2017, S. 1 ff.).

Bei der unter 3.2 dargestellten Studie von Almassinokiani et al. konnte nach einer wöchentlichen Supplementation über einen Zeitraum von zwölf Wochen von 50 000 IE Vitamin D₃ als alleinige Therapie acht Wochen nach einer operativen Behandlung keine signifikante Reduktion der Endometriose assoziierten Schmerzen (Dysmenorrhö und nicht menstruale Unterleibsschmerzen) im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Der Vitamin-D-Status der Probandinnen wurde hier nicht untersucht, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die gegebene Vitamin D₃ Menge zunächst die Vitamin D Speicher im Körper aufgefüllt haben und so die Ergebnisse beeinflusst haben könnte (Almassinokiani et al., 2016, S. 4965). Weiterhin sollten die geringe Anzahl an Probandinnen ($n_{\text{Vitamin}} = 19$) sowie der kurze Interventionszeitraum von zwölf Wochen als Limitation angemerkt werden. Eine statistische Auswertung der VAS-Bewertung der jeweiligen Gruppen im Zeitverlauf wäre auch interessant gewesen. Bei einem Großteil der Frauen treten nach einiger Zeit wieder Schmerzsymptome auf, weswegen als Stärke der Studie besonders der gewählte Interventionszeitraum kurz nach einer operativen Behandlung sowie dem Wiederauftreten der Schmerzen hervorzuheben ist.

Ähnliche Ergebnisse im Vergleich zur Placebogruppe veröffentlichten Nodler et al.. Durch die tägliche Supplementation von 2 000 IE Vitamin D₃ für sechs Monate als ergänzende Therapie in ihrer dreiarmligen RCT (Placebo, Vitamin D₃ und Ω -3-FS) konnte keine signifikante Verringerung der beurteilten stärksten Schmerzen des vergangenen Monats im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Im Zeitverlauf verbesserten sich die Schmerzwerte innerhalb der Vitamin D Gruppe

jedoch signifikant. Die Supplementation von Vitamin D₃ erfolgte über freizugängliche Nahrungsergänzungsmittel, welche vorher nicht weiter untersucht wurden, wodurch die Qualität dieses Produkts nicht sichergestellt werden konnte. Ebenfalls als Schwäche der Studie ist die geringe Stichprobengröße anzumerken (n=23). Angesprochen in der Arbeit selbst wird ein Placeboeffekt, welcher beobachtet wurde, da ähnliche Verbesserungen in allen Gruppen bezüglich des katastrophischen Denkens festgestellt wurden (Nodler et al., 2020, S. 235). Der lange Interventionszeitraum sowie die Überprüfung des Vitamin-D-Status können als Stärke der Studie angesehen werden. Nodler et al. vermuten, dass ein stärkerer Effekt bei ursprünglich niedrigerem Vitamin-D-Status zu beobachten ist (Nodler et al., 2020, S. 234).

Eine signifikante Reduktion der Schmerzen nach zwei Menstruationen konnte in einer italienischen RCT Studie bei primärer Dysmenorrhö, ohne Endometriose Diagnose, festgestellt werden, bei welcher einmalig fünf Tage vor dem nächsten Menstruationszyklus 300 000 IE Vitamin D₃ oder Placebo supplementiert wurde (Lasco et al., 2012, S. 366).

In einer weiteren RCT supplementierten an Endometriose erkrankte Frauen alle zwei Wochen für insgesamt zwölf Wochen 50 000 IE Vitamin D₃ Kapseln. Dabei konnte eine signifikante Abnahme der nicht menstrualer Unterleibsschmerzen (p=0,03) festgestellt werden. Es gab jedoch keine Angabe zu dem Vitamin-D-Status vor Interventionsstart (Mehdizadehkashi et al., 2021, S. 2 ff.). Diese Studie wurde bei der Literaturrecherche ebenfalls gesichtet und aus den Ergebnissen ausgeschlossen, da nicht erkennbar war, wie die Ergebnisse bezüglich der Schmerzbewertung erhoben wurden.

Die hier vorgestellten Supplementationsmengen übersteigen die Empfehlungen der DGE um das 2,5-fache (Nodler et al., 2020, S. 229) bzw. das 8-fache (Almassinokiani et al., 2016, S. 4960). Gleichzeitig liegen die 2 000 IE / Tag bzw. 50,00 µg / Tag von Nodler et al. unter den angesetzten Werten der EFSA für den UL sowie den NOAEL Wert. Im Vergleich dazu liegt die tägliche Aufnahme (ca. 178 µg / Tag) von Almassinokiani et al. über dem UL, jedoch unter dem NOAEL (Almassinokiani et al., 2016, S. 4960). Hierbei sollte eine Kontrolle des Vitamin-D-Status sowie die Hyperkalzämie als Indikator einer zu hohen Vitamin D Zufuhr berücksichtigt und untersucht werden (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, 2012, S. 2814). Ähnlich ist es bei Mehdizadehkashi et al. mit 50 000 IE alle 14 Tage. Wird diese Menge durch 14 dividiert, um eine tägliche Menge zu erhalten (ca. 90 µg / Tag), liegt dieser Wert ebenfalls unter dem UL und NOAEL (Mehdizadehkashi et al., 2021, S. 2).

In der Literatur gibt es viele Hinweise, dass Vitamin D in der Pathophysiologie der Endometriose eine Rolle spielt (Kalaitzopoulos et al., 2020, S. 109). In Hinblick auf die Reduktion von Endometriose assoziierten Schmerzen liegen bis jetzt keine eindeutigen Ergebnisse vor, die diese Hypothese stützen.

4.2.2. Vitamin C und Vitamin E

Aufgrund ihrer antioxidativen Wirkung und Senkung des oxidativen Stresses wird aktuell über den Einsatz von einer Kombination aus Vitamin C und E als weitere mögliche Therapie diskutiert (Nirgianakis et al., 2022, S. 6). Vitamin C und Vitamin E sollen aufgrund der gegenseitig unterstützenden Wirkung kombiniert eingesetzt werden (Traber & Stevens, 2011, S. 1006).

Mithilfe einer Fall-Kontroll-Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei an Endometriose erkrankten Frauen nach zwei Monaten der viermonatigen Intervention einer Antioxidantien-Diät mit 1050 µg Retinol Äquivalente, 500 mg Vitamin C und 20 mg Vitamin E verschiedene Marker für oxidativen Stress (MDA und Lipidhydroperoxide) sowie antioxidative Marker (SOD und Glutathionperoxidase) sich signifikant verbessert haben (Mier-Cabrera et al., 2009, S. 256).

Weiterhin konnten Sesti et al. feststellen, dass eine Hormonsuppression gleich wirksam war wie eine Nahrungsmittelergänzung aus Vitamin B₆, Vitamin A, Vitamin E, Vitamin C, Calcium, Magnesium, Zink, Eisen, Milchfermenten und Fischöl für sechs Monate nach der operativen Behandlung von Endometriose in Bezug auf die Verringerung nicht menstrualen Unterleibsschmerzen (Sesti et al., 2007, S. 1541 ff.).

Die unter 3.5 vorgestellte Studie von Amini et al. konnte mithilfe einer achtwöchigen oralen Supplementation von 1000 mg Vitamin C und 800 IE Vitamin E eine signifikante Verbesserung bei nicht menstrualen Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö und Dyspareunie nachweisen. Positiv an dieser Studie ist die dreifache Verblindung der an der Studie beteiligten Personen. Ein längerer Interventionszeitraum sowie eine größere Stichprobe wären wünschenswert gewesen (Amini et al., 2021, S. 2 ff.).

Ähnliche Ergebnisse haben auch Santanam et al. veröffentlicht. Nach einer alleinigen achtwöchigen oralen Supplementation von 1200 IE Vitamin E und 1000 mg Vitamin C konnten ebenfalls signifikante Verbesserungen der nicht menstrualen Unterleibsschmerzen festgestellt werden. Innerhalb der Interventionsgruppe berichteten 43 % der Probandinnen bei nicht menstrualen Unterleibsschmerzen, 37 % bei Dysmenorrhö und 24 % bei Dyspareunie von einer Verbesserung. Die Aussagekraft dieser Studie in Bezug auf die Endometriose ist jedoch nur eingeschränkt, da die Probandinnen aufgrund von Unfruchtbarkeit und / oder Endometriose ausgewählt wurden. Nach der Intervention wurde auf freiwilliger Basis eine Laparoskopie durchgeführt. In der Veröffentlichung sind diese Daten jedoch unvollständig und nur zu bestimmten Untergruppen angegeben. Weiterhin sollte auch eine mögliche Verzerrung angemerkt werden durch die ungleichmäßige Verteilung der Probandinnen in Kontroll- und Interventionsgruppe (Santanam et al., 2013, S. 193 ff.).

Bei einer oralen Supplementation von 1200 IE Vitamin E und 1000 mg Vitamin C täglich für sechs bis acht Wochen bei an Endometriose erkrankten Frauen konnten Sehsah et al. eine signifikante Verbesserung der Dysmenorrhö Schmerzen feststellen ($p=0,018$), jedoch keine bei Dyspareunie und

Dyschezie. Diese Studie erfüllt alle Einschlusskriterien, jedoch ist sie auf keiner der genutzten Datenbanken zum Zeitpunkt der Recherche veröffentlicht, wodurch sie nicht in diese Arbeit eingeschlossen werden konnte (Sehsah, Fathi Ibrahim Abd El-Fadil et al., 2022, S. 121 ff.)

Auch hier ist ein Vergleich der Supplementationsmengen mit der jeweiligen Empfehlung der DGE sinnvoll. UL- und NOAEL-Werte gibt es weder für Vitamin C noch für Vitamin E. Amini et al., Santanam et al. und auch Sehsah et al. supplementierten jeweils 1 000 mg Vitamin C, welches der 10,5 fachen Menge der DGE-Empfehlung entspricht (Amini et al., 2021, S. 2; DGE, 2015, S. 13; Santanam et al., 2013, S. 194; Sehsah, Fathi Ibrahim Abd El-Fadil et al., 2022, S. 121). Weiterhin ist hier anzumerken, dass bei einer oraler Aufnahme über 1 g / Tag (= 1000 mg/Tag) die Absorption auf weniger als 50 % sinkt (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, S. 4150).

Die DGE empfiehlt 12 mg-Äquivalent Vitamin E pro Tag (DGE, ÖGE, SGE, 2021). Die 44,75-fache Menge supplementiert Amini et al. und die 67,5-fache Menge jeweils Santanam et al. und Sehsah et al. (Amini et al., 2021, S. 2; Santanam et al., 2013, S. 194; Sehsah, Fathi Ibrahim Abd El-Fadil et al., 2022, S. 121). Hier wird von einer Absorption bei oraler Aufnahme von ca. 75 % gesprochen (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, 2015, S. 4150).

Durch die hier dargestellten Ergebnisse aus der Literatur werden signifikante Ergebnisse in Hinblick auf die Reduktion von Endometriose assoziierter Schmerzen nach einer Supplementation von Vitamin C und Vitamin E deutlich.

4.2.3 Ergebnissynthese

Es gibt Hinweise auf eine signifikante Reduktion der Endometriose assoziierten Schmerzen bei einer Supplementation von Vitamin C und Vitamin E in der Literatur. Bei einer Vitamin D Supplementation konnten im Vergleich zu Placebogruppen bis jetzt keine signifikanten Ergebnisse identifiziert werden.

Jedoch ist anzumerken, dass alle hier vorgestellten Studien jeweils über eine kleine Stichprobe und häufig nur über einen kurzen Zeitraum interveniert wurden. Es sind weitere Studien notwendig, mit größeren Stichproben und über einen längeren Zeitraum.

Bei der Betrachtung einer Interventionsstudie, welche sich mit Schmerzen beschäftigt, sollte ein möglicher Placeboeffekt immer berücksichtigt und angesprochen werden, welcher durch einen Wunsch nach Verbesserung der Schmerzen entstehen kann. Amini et al. haben dies beobachtet und in ihrem Artikel diskutiert (Amini et al., 2021, S. 4).

Unklar ist weiterhin, ob das Stadium und die Lokalisation der Endometrioseherde entscheidende Faktoren in Hinblick auf die Wirksamkeit einer Schmerzbehandlung sind. Weitere Unterscheidungen zukünftiger Studien unter anderem im Hinblick auf eine alleinige oder begleitende Supplementations-therapie sind notwendig.

Eine weitere zur Diskussion stehende Problematik ist das Wiederauftreten der Endometriose assoziierten Schmerzen nach der operativen Entfernung, weswegen fragwürdig ist, ob eine Therapie mit Antioxidantien, in dem Fall Vitamin C und Vitamin E, weiterhin sinnvoll wäre. RCTs mit diesem Ziel sollten durchgeführt werden.

In einem Review über die Wirksamkeit verschiedener diätetischer Maßnahmen, unter anderem auch die Supplementation von Vitamin D, Vitamin C und Vitamin E, kommen Nirgianakis et al. zu folgendem Ergebnis: eine langfristige Ernährungsumstellung nach der mediterranen Ernährung scheint sinnvoll. Sollte dies nicht möglich oder umsetzbar sein, kann eine Antioxidantien Supplementation von bis zu sechs Monaten in ärztlicher Absprache in Betracht gezogen werden, falls keine weiteren Beschwerden vorliegen (Nirgianakis et al., 2022, S. 13 f.).

5 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche, um die Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion von subjektiv wahrgenommenen Endometriose assoziierten Schmerzen, bei an Endometriose erkrankten Frauen, durch eine Supplementation von Vitamin D oder einer Kombination aus Vitamin E und Vitamin C miteinander zu vergleichen.

Die vier eingeschlossenen Studien dieser systematischen Literaturrecherche haben ergeben, dass bei einer Vitamin D Supplementation im Vergleich zur Placebogruppe keine signifikanten Verbesserungen der Endometriose assoziierten Schmerzen festgestellt werden konnte. Bei einer Supplementation von Vitamin C und Vitamin E konnten erste signifikante Ergebnisse bezüglich Endometriose assoziierter Schmerzen (nicht menstruale Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö und Dyspareunie) festgestellt werden.

Vitamin D wird jedoch als Schlüsselfaktor in der Pathophysiologie der Endometriose diskutiert (Kailitzopoulos et al., 2020, S. 109) und eine Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status und dem Auftreten mäßiger / schwerer Symptome (Anastasi et al., 2017, S. 1 ff.). Eine signifikante Abnahme der Schmerzweite innerhalb des Zeitverlaufs konnten Nodler et al. in ihrer Studien feststellen, nur nicht am Ende des Interventionszeitraums im Vergleich zur Placebogruppe (Nodler et al., 2020, S. 233 ff.). Die Studien von Amini et al. und Santanam et al. zeigten jeweils eine signifikante Abnahme von nicht menstrualen Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö und Dyspareunie bei einer Supplementation von Vitamin C und Vitamin E mit jeweils unterschiedlichen Supplementationsmengen. Amini et al. zeigte, dass 1000 mg Vitamin C und 800 mg IE Vitamin E hierfür ausreichend sind (Amini et al., 2021, S. 4 f.; Santanam et al., 2013, S. 194).

In Hinblick auf die Forschungsfrage lässt sich sagen, dass die aktuelle wissenschaftliche Literatur zeigt, dass mit einer Vitamin D Supplementation keine Reduktion der Endometriose assoziierten Schmerzen möglich ist. Mit einer Kombination aus Vitamin C und Vitamin E konnten signifikante Verbesserungen der nicht menstrualen Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhö und Dyspareunie beobachtet werden.

Bei RCT-Studien, welche sich mit dem Outcome Parameter Schmerz befassen, sollte ein Placeboeffekt immer berücksichtigt werden.

Dennoch ist die derzeitige Evidenzlage für eine aussagekräftige Supplementationsempfehlung unzureichend und weitere Forschung ist unbedingt notwendig. Neben der weiteren notwendigen Forschung der Pathophysiologie sollten auch mögliche alternative Therapiekonzepte, wie eine Supplementation mit verschiedenen Vitaminen, eine wichtige Rolle spielen. Fokus sollte hier insbesondere auf einen längerer Interventionszeitraum, größeren Stichproben, genauere Outcome Parameter sowie einer alleinigen Therapie liegen.

Literaturverzeichnis

- Almassinokiani, F., Khodaverdi, S., Soleymani-Dodaran, M., Akbari, P. & Pazouki, A. (2016). Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 4960–4966. <https://doi.org/10.12659/msm.901838>
- American Society for Reproductive Medicine (1997). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility*, 67(5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81391-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81391-X)
- Amini, L., Chekini, R., Nateghi, M. R., Haghani, H., Jamialahmadi, T., Sathyapalan, T. & Sahebkar, A. (2021). The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain research & management*, 2021, 5529741. <https://doi.org/10.1155/2021/5529741>
- Amreen, S., Kumar, P., Gupta, P. & Rao, P. (2019). Evaluation of Oxidative Stress and Severity of Endometriosis. *Journal of human reproductive sciences*, 12(1), 40–46. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_27_17
- Anastasi, E., Fuggetta, E., Vito, C. de, Migliara, G., Viggiani, V., Manganaro, L., Granato, T., Benedetti Panici, P., Angeloni, A. & Porpora, M. G. (2017). Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 55(12), e282-e284. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0016>
- Baboo, K., Chen, Z.-Y. & Zhang, X.-M. (2019). Role of oxidative stress and antioxidant therapies in endometriosis. *Reproductive and Developmental Medicine*, 3(3), 170. <https://doi.org/10.4103/2096-2924.268154>
- Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., King, K., Kvaskoff, M., Nap, A., Petersen, K., Saridogan, E., Tomassetti, C., van Hanegem, N., Vulliamoz, N. & Vermeulen, N. (2022). ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*, 2022(2), hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
- Blümle, A., Gechter, D., Nothacker, M. J., Schaefer, C., Motschall, E., Boeker, M., Lang, B., Kopp, I. B. & Meerpohl, J. J. (2020). *Manual systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien*. <https://doi.org/10.6094/UNIFR/174468>
- Carvalho, L. F. P., Samadder, A. N., Agarwal, A., Fernandes, L. F. C. & Abrão, M. S. (2012). Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 286(4), 1033–1040. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2439-7>
- Colonese, F., Laganà, A. S., Colonese, E., Sofo, V., Salmeri, F. M., Granese, R. & Triolo, O. (2015). The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *BioMed research international*, 2015, 986281. <https://doi.org/10.1155/2015/986281>
- Darling, A. M., Chavarro, J. E., Malspeis, S., Harris, H. R. & Missmer, S. A. (2013). A prospective cohort study of Vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. *Journal of endometriosis*, 5(1), 17–26. <https://doi.org/10.5301/je.5000151>
- DGE (2012). New reference values for vitamin D. *Annals of nutrition & metabolism*, 60(4), 241–246. <https://doi.org/10.1159/000337547>

- DGE. (2014). *Evidenzbasierte DGE-Leitlinien zur Prävention chronischer Krankheiten: Darstellung der allgemeinen methodischen Vorgehensweise.*
- DGE (2015). New Reference Values for Vitamin C Intake. *Annals of nutrition & metabolism*, 67(1), 13–20. <https://doi.org/10.1159/000434757>
- DGE, ÖGE, SGE (Hrsg.). (2021). *D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr* (2. Auflage, 7. aktualisierte Ausgabe).
- (2020). *Diagnosis and therapy of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG: S2k-Level, AWMF Registry No. 045/015.* <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (Hrsg.). *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C* (Nr. 11). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3418>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal*, 10(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (2015). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α -tocopherol. *EFSA Journal*, 13(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4149>
- Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V. (Hrsg.). (2021). *Endometriose - politische Handlungsbedarfe aus Sicht von Endometriosebetroffenen: Forderungskatalog an die Bundesregierung.* Leipzig. <https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/ueber%20uns/Endo%20Politisch/Forderungskatalog%20zur%20BTW%202021.pdf>
- Gibis, B. & Gawlik, C. (2001). Hierarchie der Evidenz Die unterschiedliche Aussagekraft wissenschaftlicher Untersuchungen : Die unterschiedliche Aussagekraft wissenschaftlicher Untersuchungen [Not Available]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 44(9), 876–882. <https://doi.org/10.1007/s001030100243>.
- Giudice, L. C. (2010). Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine*, 362(25), 2389–2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1000274>.
- Gruber, T. M. & Mechsner, S. (2021). Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/cells10061381>
- Harris, H. R., Chavarro, J. E., Malspeis, S., Willett, W. C. & Missmer, S. A. (2013). Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *American journal of epidemiology*, 177(5), 420–430. <https://doi.org/10.1093/aje/kws247>
- Helbig, M., Vesper, A.-S., Beyer, I. & Fehm, T. (2021). Does Nutrition Affect Endometriosis? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 81(2), 191–199. <https://doi.org/10.1055/a-1207-0557>
- Heseker, H., Stahl, A. & Strohm, D. (2012). Vitamin D: Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland. *Ernährungsumschau*(4), S. 232–239.
- Hudelist, G., Fritzer, N., Thomas, A., Niehues, C., Oppelt, P., Haas, D., Tammaa, A. & Salzer, H. (2012). Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(12), 3412–3416. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>
- Jurkiewicz-Przondziona, J., Lemm, M., Kwiatkowska-Pamuła, A., Ziółko, E. & Wójtowicz, M. K. (2017). Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekologia polska*, 88(2), 96–102. <https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0017>
- Kalaitzopoulos, D. R [Dimitrios Rafail], Lempesis, I. G., Athanasaki, F., Schizas, D., Samartzis, E. P., Kolibianakis, E. M. & Goulis, D. G. (2020). Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens, Greece)*, 19(2), 109–121. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00166-w>

- Krabbenborg, I., Roos, N. de, van der Grinten, P. & Nap, A. (2021). Diet quality and perceived effects of dietary changes in Dutch endometriosis patients: an observational study. *Reproductive biomedicine online*, 43(5), 952–961. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.07.011>
- Krishnan, A. V. & Feldman, D. (2011). Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 51, 311–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611>
- Lasco, A., Catalano, A. & Benvenega, S. (2012). Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of internal medicine*, 172(4), 366–367. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.715>
- Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*, 92(1), 4–8. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>
- Maddern, J., Grundy, L., Castro, J. & Brierley, S. M. (2020). Pain in Endometriosis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 590823. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.590823>
- Mehdizadehkashi, A., Rokhgireh, S., Tahermanesh, K., Eslahi, N., Minaeian, S. & Samimi, M. (2021). The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 37(7), 640–645. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1878138>
- Mier-Cabrera, J., Aburto-Soto, T., Burrola-Méndez, S., Jiménez-Zamudio, L., Tolentino, M. C., Casanueva, E. & Hernández-Guerrero, C [César] (2009). Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 7, 54. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-54>
- Mier-Cabrera, J., Genera-García, M., La Jara-Díaz, J. de, Perichart-Perera, O., Vadillo-Ortega, F. & Hernández-Guerrero, C [Cesar] (2008). Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 100(3), 252–256. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.08.018>
- Miyashita, M., Koga, K., Izumi, G., Sue, F., Makabe, T., Taguchi, A., Nagai, M., Urata, Y., Takamura, M., Harada, M., Hirata, T., Hirota, Y., Wada-Hiraike, O., Fujii, T. & Osuga, Y. (2016). Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(6), 2371–2379. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1515>
- Nirgianakis, K., Egger, K., Kalaitzopoulos, D. R [Dimitrios R.], Lanz, S., Bally, L. & Mueller, M. D. (2022). Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: a Systematic Review. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 29(1), 26–42. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00418-w>
- Nodler, J. L., DiVasta, A. D., Vitonis, A. F., Karevicius, S., Malsch, M., Sarda, V., Fadayomi, A., Harris, H. R. & Missmer, S. A. (2020). Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 112(1), 229–236. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa096>
- Olive, D. L. (2002). *Endometriosis: does surgery make a difference ?* (Nr. 7). *OBG Management*, S. 56–70.
- Qiu, Y., Yuan, S. & Wang, H. (2020). Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 302(1), 141–152. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05576-5>

- Robert-Koch-Institut (Hrsg.). (2020). *Gesundheitliche Lage der Frauen in Deutschland*. Berlin. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Gesundheitliche_Lage_der_Frauen_2020.pdf?__blob=publication-file
- Samimi, M., Pourhanifeh, M. H., Mehdizadehkashi, A., Eftekhar, T. & Asemi, Z. (2019). The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *Journal of cellular physiology*, 234(11), 19384–19392. <https://doi.org/10.1002/jcp.28666>
- Santanam, N., Kavtaradze, N., Murphy, A., Dominguez, C. & Parthasarathy, S. (2013). Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 161(3), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.05.001>
- Sassi, F., Tamone, C. & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- Sehsah, Fathi Ibrahim Abd El-Fadil, El-Fattah, A. M. A. & Saeed, A. M. (2022). THE ROLE OF ANTI-OXIDANT SUPPLEMENTATION IN REDUCING THE ENDOMETRIOSIS RELATED CHRONIC PELVIC PAIN IN WOMEN. *Al-Azhar Medical Journal*.
- Sesti, F., Pietropolli, A., Capozzolo, T., Broccoli, P., Pierangeli, S., Bollea, M. R. & Piccione, E. (2007). Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertility and sterility*, 88(6), 1541–1547. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.053>
- Traber, M. G. & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free radical biology & medicine*, 51(5), 1000–1013. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017>
- Vennberg Karlsson, J., Patel, H. & Premberg, A. (2020). Experiences of health after dietary changes in endometriosis: a qualitative interview study. *BMJ open*, 10(2), e032321. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032321>
- Vercellini, P., Fedele, L., Aimi, G., Pietropaolo, G., Consonni, D. & Crosignani, P. G. (2007). Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(1), 266–271. <https://doi.org/10.1093/humrep/del339>
- Vilvapriya, S. & Vinodhini, S. (2018). Vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 7(6), 2257. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20182331>
- Zondervan, K. T., Becker, C. M. & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1244–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>

Anhang

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 25.08.2022

