

Interaktive Fortbildung des Stadtspitals Triemli (Teil 1)

Fertilitätserhalt bei gynäkologischen Krankheiten: Möglichkeiten und Grenzen

Trotz schönsten Frühlingwetters fanden sich viele Kolleginnen und Kollegen im Triemli Spital ein, um eine im Hinblick auf die Fertilität und Kinderwunsch optimale Betreuung erkrankter Frauen zu diskutieren. Organisiert und durchgeführt wurde diese Fortbildung von KD Dr. med. Stephanie von Orelli und ihren Mitarbeitern. Anhand von Fallbeispielen wurde in jeden Arbeitsblock eingeführt. Die Themen „Uterusmyome“ und „Endometriose“ werden in diesem ersten Teil des Berichtes diskutiert. Gynäkologische Onkologie folgt im zweiten Teil in Ausgabe 4/15.

Uterusmyome

Myomchirurgie: Folgen für die Fertilität?

„Bei Myomen handelt es sich um die häufigsten gutartigen Tumoren“, führte KD Dr. med. Stephanie von Orelli, in das Thema ein. Fast 70% aller 50-jährigen Frauen sind davon betroffen. Myome senken die Fertilität (1). Verschiedene Untersuchungen von Frauen mit assistierter Reproduktion zeigten eine signifikant bessere Schwangerschafts-, bzw. Implantationsrate und eine höhere Anzahl fortgeführter Schwangerschaften bzw. Lebendgeburten für Frauen ohne Myom (2–4). Untersuchungen, die jedoch auch eine genaue Beschreibung des Uteruscavums einschlossen, zeigten, dass nur intramurale Myome die Implantationsrate senkten (2).

Die Lokalisation der Myome beeinflusst die Fertilität. So zeigten Pritts et al. in einer Metaanalyse, dass die Raten von Implantation, Schwangerschaft, Abort, Lebendgeburt oder Frühgeburtlichkeit nicht durch subseröse Myome beeinflusst werden, submuköse Myome dagegen senken die Implantations-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate und erhöhen die Anzahl der Aborte (2).

Eine operative Therapie ist indiziert bei Vorliegen von Blutungsstörungen, Druck auf andere Organe, Malignitätsverdacht und Fertilitätsstörungen.

Durch die operative Entfernung submuköser Myome > 2 cm kann die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate erhöht werden (5). Verschiedene Studien führten zu folgenden Werten: Schwangerschaft (SS) innert eines Jahres (43% vs. 27%), Lebendgeburtenrate (63% vs. 3.8%) und Fehlgeburtenrate (26% vs. 63%) (6,7). Die operative Entfernung intramuraler Myome mit Cavumdistorsion wirkt ebenfalls fertilitätsfördernd mit Schwangerschaftsraten von 40% vs. 15% (6). Subseröse Myome sollten nur operiert werden, wenn sie das Wachstum des schwangeren Uterus verhindern, die Tuben verschliessen oder auf andere Organe drücken. Eine Cochrane Übersicht randomisiert-kontrollierter Studien zum Vergleich Myomektomie versus

Observation konnte für die Myomektomie keinen signifikanten Effekt auf die Schwangerschaftsrate zeigen (8). Diesem Ergebnis widersprechen jedoch viele Beobachtungsstudien.

Mögliche Nebenwirkungen der Operation (OP) sind Adhäsionen, Blutverlust mit Notwendigkeit einer Hysterektomie, Rupturgefahr bei Schwangerschaft und das Risiko einer Plazenta percreta (9,10). Wird die Myomektomie nahe den Tuben durchgeführt, so besteht ein erhöhtes Risiko für eine nachfolgende extrauterine Schwangerschaft. Schwangerschaftskomplikationen nach OP bestehen in erhöhtem Rupturrisiko bereits früh in der SS (17. SSW) (11,12). Nach Expertenmeinung sollte nach einer Myom-OP mindestens 3–6 Monate bis zu einer erneuten SS gewartet werden. Üblicherweise wird eine Sectio empfohlen, aber es besteht keine Evidenz. Meist ist die Rupturgefahr für den Uterus vor dem Geburtstermin höher als während der Geburt (13).

Es liegt keine Evidenz bezüglich optimaler OP-Technik (laparoskopisch oder offen) im Hinblick auf den Fertilitätserhalt vor (8). Sizzi et al. konnten ein erhöhtes Risiko zeigen, wenn mehr als drei Myome entfernt wurden, die grösser als 5 cm waren und/oder eine intraligamentäre Lage aufwiesen (14). Das Blutungsrisiko während der OP kann durch die Gabe von 4–6 Units verdünnten Vasopressins vor Enukleation vermindert werden (15). Mit einer präoperative Behandlung mit Ulipristalacetat (Esmya®) über 13 Wochen kann das Myom- und Uterusvolumen um mindestens 25% reduziert werden (16). Die Wundhöhle sollte mehrlagig geschlossen werden und der Elektrokauter möglichst wenig zur Hämostase eingesetzt werden.

Embolisation: Ein sanfter Weg?

Dr. med. Levent Kara stellte die Embolisation bei Vorliegen eines symptomatischen Uterus myomatosis und fehlendem Kinderwunsch als etablierte Alternative zur OP, medikamentösen oder anderen minimalinvasiven Verfahren dar. Die Aufklärung der Patientin über alternative Behandlungsmethoden zur OP ist obligat.

Ziel der Myomebolisation ist die Verminderung bzw. Aufhebung der durch die Myome verursachten Beschwerden und nicht die Entfernung des Myoms an sich. Einer Embolisation müssen verschiedene Untersuchungen vorausgehen: fachärztliche-gynäkologische Untersuchung und Ultraschall, MRI, PAP-Abstrich (< 1a), Schwangerschaftstest und Laboruntersuchungen. Absolute Kontraindikationen sind: Malignom, Schwangerschaft, akuter Genitalinfekt, eine Immunsuppression und Kinderwunsch. Die Myomgröße spielt eine relative Bedeutung und kann vor einer Behandlung mittels Esmya® in der Grösse reduziert werden. Die Kenntnis utero-ovarieller Anastomosen ist vor einer Embolisation essentiell (17).



KD Dr. Stephanie von Orelli



Dr. med. Levent Kara

Die häufigsten Komplikationen bzw. Nebenwirkungen des Eingriffs sind Ausfluss (4% der Patientinnen) und Schmerzen (3%) (18). Die Nachsorge besteht aus 6–12 Stunden Bettruhe, Schmerztherapie, Hospitalisation (1–3 Tage), gynäkologischen Nachuntersuchungen und Bildgebung nach 6 Monaten. Die Strahlendosis liegt im Bereich von 5–50 mSv. Eine Cochrane Review, die eine Uterinarterie (UAE) mit anderen medikamentösen oder chirurgischen Myomtherapien verglich, kam zu dem Ergebnis, dass die Patientenzufriedenheit mit der nach Hysterektomie oder Myomektomie vergleichbar ist, bietet jedoch den Vorteil eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes und schnellerer Rückkehr ins normale Leben (19). Dagegen ist, wie in Studien gezeigt wurde, die Schwangerschafts- und Geburtenrate nach UAE niedriger als nach Myomenukleation (20, 21).

Eine ideale Patientin für eine UAE würde ein symptomatisches Myomleiden aufweisen, wäre prämenopausal mit abgeschlossener Familienplanung und hätte den Wunsch einer minimalinvasiven und organerhaltenden Therapie.

Endometriose

Operative Therapie insbesondere Exzision von Endometriomen und Kinderwunsch

An Endometriose leiden 38% aller Frauen mit Sterilität und 71–87% aller Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen, so Dr. med. Daniel Passweg. Es besteht eine genetische Disposition. Die Endometriose verläuft asymptomatisch und äussert sich eventuell durch sekundäre Dysmenorrhoe, chronische Unterbauchschmerzen, evtl. Zunahme während Menstruation, tiefe Dyspareunie, Sterilität etc.

Therapie der Endometriose

Versagt die medikamentöse Therapie oder liegen Kontraindikation und/oder Nebenwirkungen vor, so ist eine operative Therapie indiziert. Auch sichert die OP die Diagnose und kann Malignome ausschliessen. Auch im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung, wenn die Ovarien wegen Endometriomen oder Adhäsionen für Punktion nicht zugänglich sind, kann eine OP indiziert sein. Dasselbe gilt für den Fall von Stenosen im Gastrointestinaltrakt oder der ableitenden Harnwege.

Die Therapiewahl bei Ersteingriff ist die konservative Chirurgie (Ablation oder Exzision der Herde). Sie ist kurz- bis mittelfristig effektiv und zeigt weniger perioperative Morbidität als die definitive Chirurgie, Rezidive sind jedoch häufig (22). In diesem Fall ist dann die definitive Chirurgie empfehlenswert. Diese ist ebenfalls bei Frauen ohne Kinderwunsch und bei Patientinnen knapp vor der Menopause (> 51-jährig) zu wählen.

Eine medikamentöse Folgetherapie nach konservativer Chirurgie verlängert das schmerzfreie Intervall und verzögert das Auftreten von Rezidiven. Diese Folgetherapie besteht analog zur medikamentösen Therapie aus COC (Langzyklus), Gestagenen, LNG-IUD (Mirena®) und GnRH-Analoga mit add back Therapie (23).

Bezüglich der Sterilitätstherapie bei Endometriose zeigten randomisierte kontrollierte Studien konsistent, dass eine endokrine Therapie bei Endometriose alleine oder in Kombination mit Chirurgie (versus Chirurgie alleine) die Schwangerschaftsrate nicht verbessert. Andererseits ist die endokrine Therapie eine effektive Behandlung der durch Endometriose hervorgerufenen Schmerzen (24). Bei milder Endometriose verbessert die Exzision oder Ablation von Endometrioseherden die Fertilität (25). Beobachtungsstudien dagegen zeigten in einer Kohortenstudie eine Verbesserung der Fertilität

nach laparoskopischer Entfernung (LSC) und nachfolgender IVF Behandlung (26). Der grösste Benefit bezüglich Fertilität hat man direkt nach der ersten LSC, später bilden sich wieder Adhäsionen und stören den „tubal pick-up“. So wurden in einer systematischen Review nach der zweiten Operation bei Endometrioserezidiv nur noch halb so viele Frauen schwanger wie nach dem ersten chirurgischen Eingriff (25%) (27).

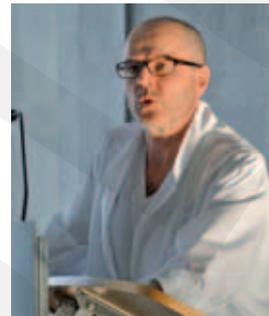
Therapie von Endometriomen

17–44% der Frauen mit Endometriose weisen auch Endometriome auf. Endometriome sind ein Marker für eine ausgedehnte Endometriose und isolierte Endometriome sind selten.

Chirurgie ist die häufigste Therapie bei Endometriomen. Die chirurgische Sanierung von Endometriomen führt jedoch, wie eine Cochrane Übersicht zeigte, zu keinen höheren spontanen SS-Raten als das „expectant management“. Die ASRM und ESHRE empfehlen eine chirurgische Sanierung von Endometriomen nur wenn Endometriome > 3 cm vorliegen, um die Schmerzsymptome zu behandeln und um die ovarielle Punktion zu erleichtern. Es gibt keine Daten die zeigen, dass die Endometriomexstirpation vor einer assistierten Reproduktion die SS-Rate verbessert (28).

Das Endometriom-Management besteht darin, die Beeinträchtigung der Fertilität durch Endometriome einerseits gegen die

Reduzierung der ovariellen Reserve durch die Chirurgie andererseits, gegeneinander abzuwägen. Bei 16% der Frauen führt die operative Entfernung der Endometriome zu Ovarialinsuffizienz und bei 13% ist keine Stimulation mit FSH möglich (29–31). Ein nicht symptomatisches Rezidiv kann auch langfristig medikamentös behandelt werden. Indikationen für die Chirurgie sind rasches Wachstum und wesentliche Änderung der Komplexität der Zystenstruktur (32).



Dr. med. Daniel Passweg

Durch eine präoperative medikamentöse Therapie können Endometriome verkleinert und die intraoperative Blutungsneigung reduziert werden (28). Daneben bietet die Chirurgie eine definitive Diagnose und Ausschluss einer Neoplasie. Endometriose der Ovarien ist mit einem leicht erhöhten Ovarialkarzinomrisiko assoziiert (klarzell / endometrioid) (0.8%). Liegen sehr grosse Endometriome vor, Schmerzen verursachen und eine Follikelpunktion verhindern, ist ebenfalls eine Exstirpation von Endometriomen vor assistierter Reproduktion indiziert. Es liegt keine Evidenz vor, dass eine Endometriomexstirpation die SS-Rate oder Lebendgeburtenrate erhöht (33).

Es gibt folgende chirurgischen Techniken zur Therapie der Endometriose/Endometriome: LSC Drainage + Ablation mit Laser, bipolarem Strom, Argon Beamer; LSC Zystektomie (stripping Technik); Kombinationen; Hydrodissektion mit Vasopressin vor Stripping und Ovarektomie. Die optimale Chirurgie ist schwierig zu definieren und die Studienlage ist heterogen. Die Aspiration alleine ist ineffektiv und es kommt in 88% der Fälle zu Rezidiven innerhalb von 6 Monaten (34). Aspiration gefolgt von 3 Monaten GnRH-Analoga reduziert die Zystengrösse um 50% (35). Die Fenestration mit Ablation (Koagulation oder Laserevaporisation) ist in punkto Fertilität und Schmerzkontrolle weniger effektiv als Zystektomie (36). Eine weitere Metaanalyse zeigt, dass die Zystektomie tiefere

Rezidivraten und höhere spontane SS-Raten aufweist als die Drainage und bipolare Koagulation. Drainagen hatten aber konsistent höhere AFC und AMH Werte als Zystektomien (37).

Rezidive nach Exzision traten in mehreren Studien nach 2 bis 5 Jahren bei ca. 30% der Frauen auf. Junge Frauen mit fortgeschrittener Endometriose hatten die höchste Rezidivrate. Eine langzeitige endokrine Therapie mit COC reduziert die Rezidivrate und eine kontinuierliche Gabe von COC ist tendenziell effektiver als die zyklische Gabe (38).

Die Ovariectomie führt seltener zu Rezidiven als die Zystektomie und ist eine Option bei abgeschlossener Familienplanung. Bei einseitigen Schmerzen und einseitigem Endometriom ist eine einseitige Ovariectomie eine Option.

Die hormonelle Therapie der Endometriose: Möglichst ohne Schaden?

Die Therapie der Endometriose ist abhängig vom Alter der Patientin, den Symptomen und vom Kinderwunsch. Die medikamentöse hormonelle Therapie behandelte der Vortrag von Dr. med. Paola Minikus, GYN-A.R.T. AG, Zürich.

Effektiv gegen endometriosebedingte Schmerzen, verbessert die medikamentöse hormonelle Therapie nicht die Fertilität und verhindert während der Therapie eine Schwangerschaft. Angewendet werden folgende Arzneimittelgruppen:

- ▶ Ovulationshemmer
 - Firstline Therapie bei Dysmenorrhoe
 - Zyklisch/ Langzeitzyklus
 - Nach OP: Rezidivrisiko sinkt
 - Keine Heilung der Endometriose
 - Off label use, Kosten: 20 Fr/Monat



Dr. med. Paola Minikus

- ▶ Gestagene (z. B. Medroxyprogesteronacetat: Prodafem/Depot-provera, Dienogest 2mg: Visanne, Levonorgestrel-IUD: Mirena, Desogestrel: Cerazette)
 - Wirkungsweise: ?
 - GnRH-Pulsatilität sinkt: Suppression der ovariellen Steroidgenese führt zu Anovulation
 - Modulation Immunreaktionen (Interleukin und TNF α)
 - Oral, subdermale Implantate, i.m., IUD
 - Nebenwirkungen: Blutungsstörungen, Ovarialzysten, depressive Verstimmungen, Hitzewallungen, minimale Veränderungen der Knochendichte
- ▶ GnRH-Analoga (z. B. Triptorelin: Decapeptyl Retard, Goserelin: Zoladex, Leuprolinacetat: Lucrin)
 - Goldstandard der medikamentösen Therapie
 - Max. 6 Monate wegen der Nebenwirkungen v.a. des Osteoporosisrisikos
 - Nebenwirkungen: Hitzewallungen, Depressionen,
 - Schlafstörungen
 - Add-back Therapie: OC
 - Vorbehandlung: bei geplanter IVF/ICSI

▶ Aromatasehemmer

Zentraler Hypoöstrogenismus führt zu Erhöhung der FSH-Werte, was wiederum das Ovar stimuliert. Nur in Kombination mit GnRH Analoga CAVE: hoher Verlust an Knochendichte. Kein routinemässiger Gebrauch.

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: Interaktive Fortbildung „Fertilitätsverlust bei gynäkologischen Krankheiten: Möglichkeiten und Grenzen“, 19.3.2015, Stadtspital Triemli, Zürich

Literatur:

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Fertil Steril 2006;86:S194-199
2. Pritts EA et al: Fertil Steril 2009;91:1215-1223
3. Hart R. et al: Hum Reprod: 2001;16:2411-2417
4. Sunkara SK et al: Hum Reprod: 2010; 25:418 - 429
5. Bajekal N: Hum Reprod Update 2000;6:614-622
6. Casini ML et al: Gynecol Endocrinol 2006; 22: 106 – 109
7. Shokeir TA: Arch Gynecol Obstet 2005; 273:50-54
8. Mostafa Metwally, Ying C Cheong, Andrew W Horne Cochrane Library, 14 Nov 2012
9. Dubuisson JB, et al: Hum Reprod. 1998;13(8):2102
10. Takeuchi H, Kinoshita K. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002;9(4):442-6
11. Hockstein S. J Reprod Med 2000;45:139
12. Seracchioli R et al: Fertil Steril 2006; 86:159
13. Sunkara SK et al: Hum Reprod: 2010; 25:418- 29
14. Sizzi O et al: J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(4):453
15. Celik H, Sapmaz E: Fertil Steril. 2003;79(5):1207
16. Jacques Donnez, M.D., et al: N Engl J Med 2012; 366:409-420
17. Razavi MK et al. Radiology 220;4(3):707-12
18. Martin J et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 36(2):395-402
19. Gupta JK et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD005073. doi: 10.1002/14651858.CD005073.pub3
20. Mara M et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31(1):73-85
21. Torre A et al. Hum Reprod 2014;29(3):490-501
22. Shakiba K et al. Obstet Gynecol 2008;111(6):1285
23. Seracchioli R et al. Fertil Steril. 2010;94(2):464
24. Seibel MM et al. Fertil Steril. 1982;38(5):534
25. Jacobson TZ et al. Cochrane Database Syst Rev. 2002
26. Bianchi PH et al. Minim Invasive Gynecol. 2009;16(2):174
27. Vercellini P et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(10):1074
28. Psaroudakis D et al. Current opinion in Obstetrics and Gynecology 2014;26(4)
29. Coccia ME et al. Hum Reprod. 2011 Nov;26(11):3000-7
30. Benaglia L et al. Hum Reprod. 2010 Mar;25(3):678-82
31. Uncu G et al. Hum Reprod. 2013 Aug;28(8):2140-5
32. Seracchioli R et al. Fertil Steril. 2010;93(1):52
33. Benschop L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010
34. Vercellini P et al. J Reprod Med. 1992;37(7):577
35. Donnez J et al. Hum Reprod. 1996 Mar;11(3):641-6
36. Vercellini P et al. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(3):606
37. Dan H, Limin F Gynecol Obstet Invest 2013 ;76(2) :75-82
38. Vercellini P et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Jan;92(1):8-16