

Komplexe Therapie einer häufigen Pathologie

Das Management von uterinen Myomen bei infertilen Frauen

Myome sind gutartige, hormonabhängige Tumoren, die durch klonale Expansion einer Muskelzelle entstehen (1). Der genaue Entstehungsmechanismus ist bis heute ungeklärt. Die Inzidenz uteriner Myome liegt zwischen zwanzig und fünfzig Prozent, steigt mit dem Alter und sinkt nach der Menopause (2).



Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes, hormonodépendantes. Ils se forment à partir de l'expansion clonale d'une seule cellule musculaire (1). Le mécanisme exact est pourtant inconnu à ce jour. Les fibromes utérins touchent 20 à 50 pourcent des femmes, l'incidence augmente jusqu'à la ménopause et redescend par la suite (2).

Risikofaktoren für die Entstehung von Myomen sind neben Alter und Ethnie, Nulliparität, Adipositas, ein koexistentes metabolisches Syndrom, sowie Verwandte, die ebenfalls betroffen sind (3). Diese Risikofaktoren sprechen einerseits für eine hormonelle-metabolische Komponente als auch für eine genetische Komponente in der multifaktoriellen Pathogenese von uterinen Myomen.

Bedeutung von Myomen bei Vorliegen einer Infertilität

Myome sind eine häufige Ursache von Blutungsstörungen und führen gelegentlich zu Schmerzen und anderen Symptomen, die auf beengte Platzverhältnisse im kleinen Becken zurückzuführen sind. Ihre Rolle bei Infertilität ist jedoch unklar. Eine ältere Studie hat gezeigt, dass uterine Myome bei 5–10% der infertilen Frauen festgestellt werden konnten. Nach Ausschluss anderer Infertilitätsfaktoren waren Myome jedoch in weniger als drei Prozent die alleinige Ursache der Infertilität (4). Mögliche Mechanismen, durch welche Myome eine Infertilität bewirken könnten, sind in Tabelle 1 zusammengefasst (5).

Der eklatante Mangel an randomisierten kontrollierten Studien bedingt, dass sowohl die Rolle uteriner Myome als Ursache einer Infertilität als auch deren Behandlung bei infertilen Frauen kontrovers diskutiert werden (6).



Dr. med. Rebecca Moffat Ecker
Basel und Olten

Einteilung von Myomen

Die fehlende allgemeine Anerkennung eines Klassifikationssystems von Myomen erschwert zusätzlich den Vergleich bereits existierender Studienresultate. Am häufigsten wird das FIGO Klassifikationssystem zitiert, das die Lokalisation des Myoms in Bezug zu Endometrium und Serosa setzt (Tab. 2) und das seit kurzem auch vom American College of Obstetricians and Gynecologists übernommen wurde (7).

Diagnose und Bildgebung

Die Sensitivität und Spezifität des transvaginalen Ultraschalls zur Diagnose von uterinen Myomen ist sehr gut. Die zusätzliche Instillation von Kochsalzlösung zur besseren Darstellung des Endometriums und des Kavum uteri (Hydrosonographie) ist einfach durchzuführen und erleichtert vor allem die Lokalisation von submukösen Myomen sowie die Darstellung von Begleitpathologien wie Corpuspolypen, Septen und Synechien. Die diagnostische Hysteroskopie ist dem Ultraschall nicht überlegen, da der erhöhte intrakavitäre Druck im Rahmen einer Hysteroskopie tiefliegende submuköse Myome „maskieren“ kann. Bei Vorliegen zahlreicher oder grosser Myome kann eine Bildgebung durch MRI weiterführend sein. Das MRI weist diesbezüglich die höchste Sensitivität und Spezifität auf (9).

Behandlungsstrategien

Uterine Myome können konservativ (z.B. medikamentös) oder operativ behandelt werden. Da medikamentöse Behandlungen eine Spontankonzeption in der Regel verhindern oder verzögern stehen diese für Frauen mit Kinderwunsch nicht zur Verfügung und werden hier nicht weiter ausgeführt. Eine Übersichtsarbeit bekannter und neuer medikamentöser Behandlungsstrategien ist kürzlich im Journal of clinical endocrinology and metabolism erschienen (10). Des Weiteren kommen die arterielle Embolisation und die Therapie mit fokussiertem hochfrequentem Ultraschall bei der Behandlung von symptomatischen Myomen zur Anwendung. Beide Techniken sind in Bezug auf ihre Sicherheit im Falle einer nachfolgenden Schwangerschaft nicht untersucht und sind daher bei nicht abgeschlossener Familienplanung nicht zu empfehlen.

Allerdings kann eine Vorbehandlung mit einem GnRH Agonisten (GnRHa) oder Ulipristalacetat das Volumen vorhandener

TAB. 1	Mögliche Mechanismen, durch welche Myome zu Infertilität führen
	Gestörter Spermientransport durch eine vergrösserte, deformierte Gebärmutterhöhle und obstruierte Tubenostien
	Gestörter „Ovum pickup“ durch Verlagerung der Tuben
	Veränderte Uteruskontraktilität, die Spermien- und Embryotransport und Nidation des Embryos negativ beeinflusst
	Gestörte Implantation des Embryos auf oder gegenüber von submukösen Myomen
	Gestörte Durchblutung des Endometriums
	Lokale Entzündungen des Endometriums

TAB. 2 Klassifikation von Myomen gemäss FIGO nach (8)		
Submuköse Myome	0	Gestielt, vollständig intrakavitär
	1	Myom sitzt < 50% intramural
	2	Myom sitzt ≥ 50% intramural
Andere Myome	3	Myom sitzt zu 100% intramural und grenzt an das Endometrium
	4	Myom sitzt intramural
	5	Myom sitzt subserös mit ≥ 50% intramuralem Anteil
	6	Myom sitzt subserös mit < 50% intramuralem Anteil
	7	Gestielt, subserös
	8	Andere (z.B. zervikal)
Transmurale Myome (grenzen sowohl an das Endometrium als auch die Serosa)	Das Myom wird durch zwei Ziffern beschrieben. Die Zahl vor dem Bindestrich beschreibt die Relation des Myoms zum Endometrium, die Zahl hinter dem Bindestrich bezieht sich auf die Beziehung des Myoms zur Serosa.	
Beispiel:	2-5	Das transmurale Myom wölbt sich zu <50% in die Gebärmutterhöhle und zu <50% in die Bauchhöhle

TAB. 3 ACCEPT Leitlinien nach (16)	
Einfluss von Myomen auf die Fertilität	Evidenzgrad
Subseröse Myome scheinen keinen Einfluss auf die Fertilität zu haben	3
Intramurale Myome könnten mit einer reduzierten Fertilität und einer erhöhten Abortrate assoziiert sein.	3
Submuköse Myome sind mit einer reduzierten Fertilität und einer erhöhten Abortrate assoziiert.	3
Behandlung von Myomen bei Frauen mit späterem Kinderwunsch:	
Die Evidenz für eine Verbesserung der Fertilität durch Myomektomie intramuraler Myome ist unzureichend.	2
Die hysteroskopische Resektion submuköser Myome führt wahrscheinlich zu einer Verbesserung der Fertilität.	2
Grösse, Anzahl und Lokalisation der Myome beeinflussen wahrscheinlich den Nutzen einer Myomektomie	3
Embolisation oder Ligierung uteriner Arterien sollten nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.	3
Die Indikation zur Myomektomie ist gegeben bei:	
Infertilen Frauen mit submukösen Myomen	2
Infertilen Frauen mit symptomatischen Myomen	4
Infertilen Frauen mit intramuralen Myomen und wiederholtem Misserfolg der assistierten reproduktionsmedizinischen Therapie	4
Medikamentöse Behandlung von Myomen bei Frauen mit Kinderwunsch:	
Medikamentöse Behandlungen verzögern die Entstehung einer Schwangerschaft und sind nicht empfohlen.	4
Der kurzzeitige Einsatz von GnRHa bei infertilen Frauen mit Myomen kann die präoperative Behandlung einer Anämie unterstützen und führt zu einer Abnahme des Myomvolumens	1

Myome verringern. Zusätzlich induzieren sowohl GnRHa wie auch Ulipristalacetat meist eine Amenorrhoe, die neben einer Eisensubstitution zur präoperativen Behandlung einer vorliegenden Anämie beiträgt. Die Behandlung mit einem GnRHa sollte aufgrund der Nebenwirkungen nicht länger als drei bis sechs Monate durchgeführt werden. Zur Vermeidung des Verlustes von Knochenmasse und zur Milderung der Symptome des Östrogenzugs aufgrund des hypogonadotropen Hypogonadismus ist eine niedrig dosierte Oestrogen-Progesteron Hormonersatztherapie (sogenannte „add-back“ Therapie) empfohlen. Die add-back Therapie vermindert die Abnahme des Myomvolumens nicht wesentlich (11).

Infertilitätsdiagnostik vor operativer Behandlung

Eine komplette Infertilitätsdiagnostik durch einen Spezialisten für Fortpflanzungsmedizin ist unerlässlich für die Beratung von infertilen Frauen mit Myomen. Zur Infertilitätsbilanz gehören:

- ▶ Erfassen von zusätzlichen klinischen Symptomen wie Blutungsstörungen durch uterine Myome
- ▶ Ausführliche geburtshilfliche Anamnese
- ▶ Abklärung von Infertilitätsursachen auf Seiten des Partners
- ▶ Abklärung des Endometriums auf Begleitpathologien wie Corpuspolypen
- ▶ Abklärung der Tubendurchgängigkeit
- ▶ Bestimmung der Ovarialreserve

Das Alter der Frau trägt wesentlich zur Grössenzunahme von Myomen bei und ist gleichzeitig der wichtigste Prognosefaktor bei der Infertilitätsbehandlung. In anderen Worten, je älter die infertile Patientin ist, desto eher werden Myome festgestellt werden. Andererseits hat das Alter der Patientin per se bereits einen negativen Einfluss auf die Fertilität (12).

Die Indikation für eine operative Therapie muss angesichts der fehlenden Evidenz für den Erfolg einer Intervention zurückhaltend gestellt werden (14). Gemäss einer aktuellen Metaanalyse kann durch die hysteroskopische Resektion submuköser Myome eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate bei Frauen mit ungeklärter Infertilität nicht ausgeschlossen werden (13). Nur zwei randomisierte kontrollierte Studien mit geringen Fallzahlen konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Keine der beiden Studien machte Angaben zur Lebendgeburtssrate.

Operative Behandlung von Myomen bei Infertilität

Einige medizinischen Gesellschaften wie ASRM (American Society of Reproductive Medicine), NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) und ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Trial on Trial evidence) publizieren Leitlinien (5, 15, 16) zur Behandlung uteriner Myome bei Infertilität und wiederholten Fehlgeburten, die sich auf Metaanalysen und randomisierte kontrollierte Studien (Evidenzgrad 1), Kohortenstudien (Evidenzgrad 2), Fall-Kontroll-Studien (Evidenzgrad 3) und Expertenmeinungen (Evidenzgrad 4) berufen. Allerdings ist die Qualität der publizierten Evidenz in Bezug auf Myome als Ursache für Infertilität sowie deren Behandlung niedrig und gewährt viel Raum für die Interpretation. Die ausführlichsten und aktuellsten Leitlinien wurden von ACCEPT (16) publiziert und sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

Eindeutig erwiesen ist der Nutzen der präoperativen Behandlung einer Anämie. Gemäss der ESGE (European Society for Gynecological Endocopy) erfordert die hysteroskopische Resektion von submukösen Typ 1 und Typ 2 Myomen fortgeschrittenes Können

(ESGE Level III). Bei der pelvinen Myomektomie sollte die gewählte chirurgische Technik (Laparotomie, Minilaparotomie, Laparoskopie, roboter-assistierte Laparoskopie) dem Können des Operateurs, der Grösse und Anzahl der Myome entsprechen. Gemäss Metaanalyse ist keine der Techniken der anderen überlegen, aber die laparoskopische Myomektomie geht mit geringerem subjektiv empfundenem postoperativem Schmerz, seltenerem postoperativem Fieber und einer kürzeren Hospitalisationsdauer einher (21).

Komplikationen der operativen Behandlung von Myomen

Bei der Indikationsstellung müssen die potentiellen Risiken des Eingriffs mit der Patientin besprochen werden. Die Risiken einer pelvinen Myomektomie sind unabhängig von der gewählten Technik und reichen von der Hysterektomie, erhöhtem Blutverlust mit Transfusionsbedarf, Infektionen, bis zu peritonealen Adhäsionen, die sich ihrerseits fertilitätsmindernd auswirken können. 2014 warnte die FDA (US Food and Drug Administration) vor der laparoskopischen Morcellierung im Rahmen von Hysterektomien und Myomektomien, da bei einer von 350 Frauen ein nicht erkanntes Leiomyosarkom vorliegen könnte und bei der Morcellierung malignes Gewebe im Abdomen „verstreut“ werden könnte (20).

Im Falle einer hysteroskopischen Myomresektion kommen noch das Einschwemmsyndrom (17) sowie intrauterine Synechien, die häufig nach operativer Hysteroskopie auftreten (18) dazu. Aus diesem Grund ist nach operativer Hysteroskopie eine diagnostische

second look Hysteroskopie oder Hydrosonographie in Erwägung zu ziehen. Der Einsatz von sogenannten Barriere Gels auf Basis von Hyaluronsäure verringert möglicherweise die Bildung von intrauterinen Synechien. Die Evidenz hierfür ist allerdings sehr mager (18).

In der Diskussion mit der Patientin sollte auch auf die möglicherweise notwendige Sectio caesarea zur Entbindung und das erhöhte Risiko einer peripartalen Uterusruptur eingegangen werden. Die empfohlene Wartezeit zwischen Myomektomie und Schwangerschaft beträgt mindestens drei Monate (7) und nach hysteroskopischer Myomresektion 1–2 Monate (19). Die Wundheilung lässt sich gut mit Ultraschall überwachen. Besonders Patientinnen, die älter als 37 Jahre sind sollten nach einer unkomplizierten Myomektomie nicht unnötig lange bis zu einer Schwangerschaft warten.

Dr. med. Rebecca Moffat Ecker

Klinik für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Universitätsspital, Basel
Rebecca.Moffat@usb.ch

fertissuisse

Zentrum für Kinderwunschbehandlung, Frauen- und Männermedizin
Tannwaldstrasse 2, 4600 Olten

Interessenkonflikt: Die Autorin hat keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Häufigkeit uteriner Myome nimmt mit dem Alter zu und sinkt nach der Menopause
- ◆ Bei Vorliegen von uterinen Myomen und unerfülltem Kinderwunsch sollte vor einer Behandlung eine komplette Infertilitätsdiagnostik bei beiden Partnern erfolgen
- ◆ Subseröse Myome beeinflussen die Fertilität nicht
- ◆ Die Indikation zur Myomektomie intramuraler Myome bei infertilen Frauen sollte zurückhaltend und nach Ausschluss aller anderen Sterilitätsfaktoren gestellt werden
- ◆ Neue Verfahren wie die Embolisation uteriner Arterien oder der Einsatz von hochfrequentem Ultraschall zur Behandlung von Myomen sind für Frauen mit Kinderwunsch nicht empfohlen
- ◆ Nach hysteroskopischer Myomresektion sind intrakavitäre Synechien häufig. Die Integrität des Kavum uteri sollte vor Anstreben einer Schwangerschaft mittels Hydrosonographie oder office hysteroscopy überprüft werden

Messages à retenir

- ◆ L'incidence des fibromes utérins augmente jusqu'à la ménopause et redescend par la suite.
- ◆ En cas de fibromes utérins et désir de grossesse, les deux partenaires doivent se soumettre à un diagnostic d'infertilité complet avant qu'un traitement des fibromes soit entrepris.
- ◆ Les fibromes sous-séreux n'ont aucune influence sur la fertilité.
- ◆ Avant d'envisager l'excision de fibromes intramurales chez une femme souffrant d'infertilité, tous les autres facteurs de stérilité doivent être exclus.
- ◆ Des procédés plus récents tels que l'embolisation d'artères utérines ou l'emploi d'ultrasons à très haute fréquence ne sont pas recommandables pour une femme avec désir d'enfant (manque de recul).
- ◆ Après la résection de fibromes intracavitaires, des synéchies utérines sont fréquentes. Avant d'envisager une grossesse, il convient de vérifier l'intégrité de la cavité utérine par hydrosonographie voire hystérocopie diagnostique („office hystérocopie“).

Literatur:

1. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, et al. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 1168-73
2. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril*. 1992; 58: 1-15
3. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 22: 571-88
4. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-445
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2008; S125-30
6. Farquhar C. Do uterine fibroids cause infertility and should they be removed to increase fertility? *BMJ* 2009; 338: b126
7. Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol*. 2013; 121:856-68
8. Munro MG; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy: a southern california permanente medical group practice guideline. *Perm J*. 2013 17:43-56
9. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES et al. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2001; 76:350-7
10. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:921-34
11. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin „add-back“ regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76:1439-45
12. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2008; 90:S154-5
13. Bosteels J, Kasius J, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD009461
14. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11: CD003857
15. A National Institute for Clinical Excellence guideline. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004
16. Kroon B, Johnson N, Chapman M et al. Fibroids in infertility-consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011; 51: 289-95
17. Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002 14:409-15
18. Bosteels J, Weyers S, Mol BW et al. Anti-adhesion barrier gels following operative hysteroscopy for treating female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11:113-127
19. Yang JH, Chen MJ, Chen CD et al. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertil Steril*. 2013; 99:2092-6
20. McCarthy M. US agency warns against morcellation in hysterectomies and myomectomies. *BMJ*. 2014 Apr 22;348:g2872.
21. Bhawe Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD004638