

## 19. OSGG-Symposium in Näfels – Teil 2

# Neue Entwicklungen und wichtige Erkenntnisse in der Gynäkologie



Aus dem ausgesprochen breiten Themenfeld des 19. OSGG-Symposiums in Näfels haben wir in unserem zweiten Teil aus dem Bereich der Gynäkologie drei interessante Vorträge herausgegriffen, die wir im Folgenden kurz zusammenfassen.

## Moderne Myombehandlung

Myome kommen ausgesprochen häufig vor, ca. 75% der über 40-Jährigen sind davon betroffen, aber nur 25% dieser Frauen sind symptomatisch. Asymptomatische Myome sollten nicht operiert werden. In der Postmenopause werden viele Myome kleiner und asymptomatisch. «Die Myombehandlung umfasst heute verschiedene Möglichkeiten, die in Abhängigkeit von der Situation der Frau (prä- oder postmenopausal, Fertilitätserhalt oder Fertilitätsverbesserung) eingesetzt und davon abhängig gemacht werden, wie gross die Myome sind und wo sie lokalisiert sind,» betonte Prof. Dr. med. Michael D. Mueller, Bern. Die grössten Fortschritte sind in den letzten Jahren im Bereich der Fertilitätsverbesserung gemacht worden, bzw. bei Frauen, die einen Uteruserhalt wünschen.



Prof. Dr. med.  
D. Mueller

Die chirurgische Behandlung stellt noch immer eine wichtige Säule in der Myombehandlung dar. Submuköse Myome (Typ 0) werden hysteroskopisch operiert, denn ab einer Grösse von 2 cm können diese die Fertilität beeinträchtigen. Bei Myomen vom Typ 1 muss unterschieden werden: ist das Myom  $\leq 3$  cm kann direkt eine Operation erfolgen, wenn das Myom grösser als 3 cm ist und eine Infertilität besteht, so ist eine medikamentöse Vorbehandlung meistens sinnvoll.

Mit Ulipristalacetat konnten innerhalb von 13 Wochen eine Verkleinerung der Myome und auch eine Sistierung der Blutungsstörungen gezeigt werden, wobei die Wirkung mit GnRH-Analogen Leuprorelinacetat vergleichbar ist, jedoch weniger unerwünschte Wirkungen aufweist. In einer deutlich längeren Behandlung liegt ein besonderer Vorteil. Wird 4 Mal 3 Monate behandelt (jeweils 2 Monate Pause), werden die Myome weiterhin kleiner und nach der Behandlung ändern sie ihre Grösse nicht mehr (1), wie dies bei Einsatz von GnRH-Analoga der Fall ist.

Nicht-chirurgische neuere Alternativen wie eine Embolisation der uterinen Arterien kann sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden, die einen Uteruserhalt wünschen. «Die Myomembolisation ist sehr effektiv», so Prof. M. Mueller, «leider müssen noch 15–20% der Frauen, bei welchen die Embolisation optimal verlief, reoperiert werden.» Bei Bestehen eines Schwangerschaftswunsches ist die Embolisation kontraindiziert, denn in randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Geburtenrate nach einer OP deutlich höher ist. Eine weitere neuere Methode ist der Hochfrequenz-Magnetresonanz geleitete Ultraschall, bei welcher die Myome gezielt «verbrannt» werden, aber auch hier kann es zu Komplikationen kommen und die Resultate sind jenen der Embolisation nicht überlegen.

Auch heute wird noch immer auf die Operation gesetzt, ob mittels Laparoskopie oder Laparotomie operiert wird, hängt sehr von der Erfahrung des Chirurgen ab: bis zu 5 Myome mit einer Grösse von bis 10 oder 12 cm können laparoskopisch entfernt werden. Die Rezidivhäufigkeit und die Schwangerschaftsrate ist für beide Herangehensweisen vergleichbar, bei minimalinvasiver Chirurgie sind jedoch die Hospitalisationszeiten kürzer und die Komplikationsraten geringer. Auch die Morzellation kann heute noch eingesetzt werden, bei Verdacht auf Sarkome, sollte dieses Risiko mittels MIR oder PET-CT abgeklärt werden und die Morzellation bei Risikopatientinnen (z. B. postmenopausal) nur mit einem Sack durchgeführt werden.

## Follikelstimulation in der gynäkologischen Praxis

Bei fast einem Viertel der Frauen mit Schwangerschaftswunsch werden Follikelreifungsstörungen festgestellt, welche sich in Oligo- oder Amenorrhoe äussern. Häufig sind davon Frauen mit einer guten Ovarialreserve betroffen, beispielsweise bei Vorliegen des Syndroms polyzystischer Ovarien (PCO-Syndrom). Bei diesen Frauen, welche der Referent PD Dr. med. Gideon Sartorius, Olten, im Rahmen seines Vortrages im Blick hatte, sind alle mono- und oligofollikulären Stimulationen sinnvoll, mit dem Ziel eine Insemination oder gezielten Geschlechtsverkehr zu ermöglichen.

Für die Stimulation kann die Injektion von Gonadotropinen oder GnRH-Analoga eingesetzt werden, die Follikelreifung kann jedoch auch durch die periphere Beeinflussung der zentralen Freisetzung von LH und FSH mittels oralen SERMs ausgelöst werden. Bis anhin wurde hierfür vor allem Clomiphen-Citrat (CC) verwendet, welches in der Schweiz seit 2017 nicht mehr erhältlich ist. Letrozol stellt hier eine gute Alternative dar.



PDDr. med.  
G. Sartorius

Durch die Hemmung der Östrogenbildung durch Letrozol kommt es zu einem Anstieg von LH und FSH und damit zu einer Follikelstimulation. Die wachsenden Follikel produzieren Östrogene, dies wiederum stellt ein negatives Signal für die LH und FSH-Ausschüttung dar, deren Spiegel damit wieder absinken und es nicht zur Reifung mehrerer Follikel kommt. Hier liegt der Vorteil von Letrozol gegenüber CC, welches auch die Östrogenproduktion der wachsenden Follikel unterbindet und damit häufig eine polyfollikuläre Stimulation bewirkt. Da dies auch mit Letrozol nicht ganz ausgeschlossen werden kann, ist eine sonografische Kontrolle der Stimulation immer angezeigt.

Auch bei CC-resistenten Patientinnen kann es unter Letrozol in 50–80% der Fälle zu einer Ovulation kommen. Am besten untersucht ist der Einsatz von Letrozol mit festgelegten Dosierungen von 2.5; 5 oder 7.5 mg für 5 Tage (Tag 3–7) (2). Letrozol hat keinen antiöstrogenen Effekt, damit erklären sich die gegenüber CC verbesserten Ovulations- und Lebendgeburtsraten bei Frauen mit PCO-Syndrom, die Zahl der Zwillingsschwangerschaften und Aborte ist nicht signifikant verschieden. Ein besonderer Vorteil von Letrozol kommt bei übergewichtigen Patientinnen zum Tragen: Bei einem

BMI < 30.3 besteht kein signifikanter Unterschied in der Lebendgeburtsrate, bei Patientinnen mit einem BMI > 30.3 ist die Lebendgeburtsrate jedoch doppelt so hoch wie unter CC (3). Daher sollte bei adipösen Patientinnen schon eine primäre Behandlung mit Letrozol erwogen werden. Bisher vorhandene Daten weisen nicht darauf hin, dass es unter Letrozol im Vergleich mit CC oder Spontanschwangerschaften zu einer erhöhten Fehlbildungsrate kommt.

Da es sich bei der Anwendung von Letrozol um eine Off-Label Anwendung handelt, muss die Patientin ausdrücklich auf diese Tatsache hingewiesen werden, auch darauf, dass es sich nicht um eine Pflichtleistung der Krankenkasse handelt.

### Präkanzerosen der Vulva – Hinschauen ist wichtig!

Die Inzidenz von vulvären Präkanzerosen ist in den letzten 30 Jahren deutlich angestiegen, während die Inzidenz des invasiven vulvären Karzinoms gleich geblieben ist. Dies mag an der gestiegenen Aufmerksamkeit gegenüber den vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) liegen.

Bei den vulvären Präkanzerosen unterscheidet man zwischen Usual-Type VIN (uVIN), welche die häufigste Form darstellt und meist mit dem Human Papilloma Virus (HPV) 16 oder 33 assoziiert ist. Das uVIN kommt vor allem bei jüngeren Frauen vor und ist meist multifokal und multizentrisch, d.h. kann neben der Vulva auch die Zervix oder den Anus betreffen. Die Differentiated-Type VIN (dVIN) ist von der HPV-assoziierten VIN abzugrenzen und kommt seltener vor (2–10% aller VIN), tritt meist unifokal und bei älteren Frauen im Zusammenhang mit Dermatosen wie dem Lichen sclerosus auf.

Beide Präkanzerosen gehen jedoch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms einher. Risikofaktoren für ein uVIN sind neben einer persistierenden HPV-Infektion, Rauchen, Immundefekte oder Immunsuppression. Für das dVIN sind vor allem Symptome wie rezidivierende vaginalinfekte, vaginalpilz und vulvärer Juckreiz zu beachten, die einen Hinweis auf das Vorliegen eines Lichen sclerosus geben können. Eine Progression von einem therapierten uVIN zu einem VIN3 wurde in 3.3% der Fälle nach Therapie und in 9% der Fälle ohne Therapie beobachtet, in 1.2% der Fälle kam es zu einer Komplettremission (4, 5). Bei Patientinnen, welche ein Lichen sclerosus aufweisen, ist das maligne Potenzial pro 10 Jahre um 4–5% erhöht. Das bedeutet für die Praxis, dass die Frauen, bei welchen im Alter von 70–80 Jahren ein Vulvakarzinom diagnostiziert wird, wahrscheinlich schon im Alter von 35 oder 40 Jahren rezidivierende Sor-Vulvitiden vorlagen. Besondere Aufmerksamkeit bedarf es auch bei HIV-Patientinnen, bei welchen das Risiko für eine HPV-Infektion und besonders solche mit High-Risk Typen ohnehin erhöht ist.

Zur Primärprävention eines uVIN wird die HPV-Impfung eingesetzt. Die Therapie des uVIN basiert auf einer Exzision möglichst

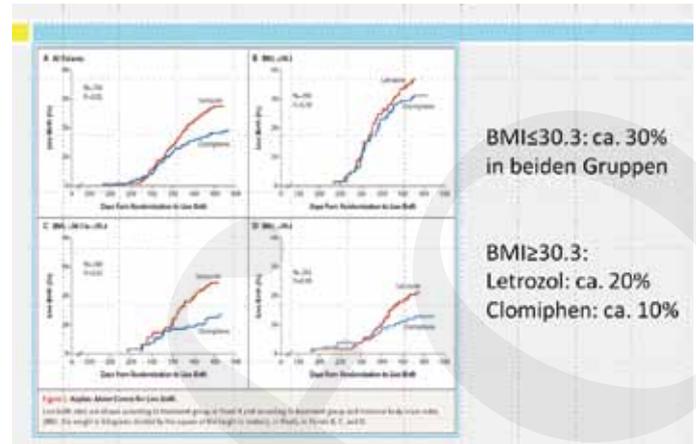


Abb. 1: Rolle des BMI für den Erfolg der Fertilitätsbehandlung mit Letrozol bzw. Clomiphene



Dr. med. S. Johann

aller multifokalen Herde, wobei die Morphologie soweit wie möglich erhalten werden sollte. Die Rezidivraten sind jedoch hoch (bis 60%) (6), was eine dauerhafte postoperative Beobachtung erforderlich macht. Ein dVIN soll ebenfalls exzidiert werden, wobei Sicherheitsabstände noch immer diskutiert werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass positive Resektionsränder lediglich mit einem erhöhten Rezidiv- nicht aber mit einem höheren Karzinomrisiko einhergehen. Imiquimod stellt ebenfalls eine Behandlungsoption dar, die Anwendung erfolgt jedoch Off-Label und wird zur Verkleinerung der betroffenen Fläche erfolgreich eingesetzt.

Auf ein genaues Hinsehen wies die Referentin Dr. med. Silke Johann, Biel, mehrfach hin: «Damit können früh nicht nur Neoplasien der Vulva, sondern auch der Zervix und des Anus entdeckt und Karzinome vermieden werden.»

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: 19. Ostschweizer Symposium für praktische Gynäkologie und Geburtshilfe. 10.–11 November 2016, Näfels GL

#### Literatur:

1. Donnez J et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103:519-27
2. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22: 289-94
3. Legro RS et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-29
4. van Seters M et al. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51
5. van de Nieuwenhof HP et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer* 2009;45:851-56
6. Lawrie TA et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;1:CD011837