



FrauenHeilKunde – INFO

Newsletter zum Thema Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Ausgabe: Mai 2018

Editorial



**Liebe Kolleginnen
und Kollegen,**


mit dem aktuellen Newsletter möchten wir Ihnen Informationen über zwei aktuelle Leitlinien nämlich zur Fertilitätserhaltung bei malignen Erkrankungen und zur Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten zukommen lassen. Beide zeigen einen guten Rahmen auf, in dem wir

Patientinnen mit entsprechenden Problemsituationen unterstützen können. Wir werden die Themen in unsere

nächste Fortbildungsveranstaltung aufnehmen. Sie können sich aber damit schon im Vorgriff beschäftigen, wie auch mit dem Thema zum Implantationsversagen bei ungewollter Kinderlosigkeit oder dem Asherman Syndrom.

Ich wünsche eine gute Lektüre.

Mit kollegialem Gruß

Ihr 

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Implantationsversagen bei ungewollter Kinderlosigkeit

Das wiederholte Ausbleiben einer Schwangerschaft nach einer IVF- oder ICSI-Behandlung, sogenanntes Implantationsversagen (Repeated Implantation Failure – RIF), stellt betroffene Paare vor zunehmende emotionale und finanzielle Belastungen (Tabelle). Daten aus internationalen Studien haben gezeigt, dass die statistische Geburtenrate bei Implantationsversagen ab dem 6. – 8. Zyklus leicht abnimmt, aber die Kinderwunschbehandlung bei entsprechenden Voraussetzungen auch nach deutlich mehr Punctionen erfolgreich sein kann. Konkrete Daten nach wiederholtem Implantationsversagen sind von einzelnen Zentren wegen der Fluktuation der Paare nur schwer zu erheben. Man geht davon aus, dass sich der Kinderwunsch bei 38% der Paare mit Implantationsversagen binnen zwei Jahren erfüllt.

Bei Implantationsversagen ist eine Untersuchung auf genetische Aberrationen bei beiden Partnern im Rahmen einer humangenetischen Abklärung und ein Screening auf angeborene oder erworbene thrombophile Faktoren indiziert. Die Prävalenz von thrombophilen Mutationen und angeborenem Mangel an Gerinnungsproteinen beträgt bei Frauen mit Implantationsversagen nach IVF/ET oder ICSI/ET bis zu 25%, ohne dass thromboembolische Ereignisse in der Anamnese nachweisbar sind. Des Weiteren können immunologische Abklärungen, wie z. B. die

Bestimmung von Natural Killer Cells im Blut (sogenannter NK-Zytotoxizitätstest) durchgeführt werden. In internationalen Studien konnte gezeigt werden, dass NK-Zellen sowohl im Blut als auch im Endometrium bei Frauen mit Implantationsversagen oder mit vermehrten Fehlgeburten eine erhöhte Konzentration aufweisen. Allerdings ist der prognostische Wert der NK-Messungen noch unklar. Mit Hilfe einer Endometriumbiopsie können Frauen identifiziert werden, deren Endometrium trotz adäquatem Hormonlevel nicht adäquat sekretorisch transformiert ist. Hierzu wird mit einer Pipelle eine Probe der Gebärmutter-schleimhaut entnommen und histologisch sowie immunhistochemisch untersucht. Stellt sich eine verzögerte Entwicklung des Endometriums heraus, kann durch einen Transfer zu einem späteren, dann entwicklungsangepasstem Transfer der Embryonen, der Endometriumaufbau und die Entwicklung der Embryonen synchronisiert werden. Durch diese „Zeitkorrektur“ des Implantationsfensters kann der Embryonentransfer dann zu Schwangerschaften führen.

Therapeutisch können bei einer IVF/ICSI-Behandlung spezielle Kultur- und Transfermedien (z. B. Embryogen und Embryoglu) eingesetzt werden, die die Entwicklung und Anhaftung der fertilisierten Oozyten an das Endometrium verbessern sollen. Desweiteren kann Granocyte®

Seite 2 →

Fortsetzung des Artikels von Seite 1

(G-CSF, Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor) appliziert werden. Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) gilt unter anderem als wichtiger embryonaler Wachstumsfaktor und wird von Zellen im Endometrium produziert und fördert das embryonale Zellteilungsverhalten positiv. Daneben ist G-CSF auch in der Lage, periphere und uterine natürliche Killerzellen zu reduzieren.

Die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten beim Implantationsversagen beziehen ihre Rechtfertigung bis heute aus einer begrenzten Studienlage. Sie sind nicht im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen enthalten und daher medizinische Wahlleistungen.

Betroffene Paare benötigen eine individuelle Beratung, mit der die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Fortsetzung der IVF-Behandlung und über Alternativen erleichtert wird. Auf diese Weise kann das Paar nicht nur die eigenen Chancen im IVF-Programm zeitgerecht nutzen, sondern vielleicht auch die Enttäuschung über unerfüllten Kinderwunsch besser verkraften und ausgleichen. Im Rahmen unsere Kinderwunschsprechstunde bieten wir betroffenen Paaren weiterführende Informationen und Hilfestellung.

Risikofaktoren für Repeated Implantation Failure (RIF)

- Mütterliches Alter > 40 Jahre
- Balancierte Chromosomenanomalie bei mindestens einem Partner
- Vorliegen von Hydrosalpingen
- Ungenügende Rezeptivität des Endometriums
- Angeborene oder erworbene Thrombophilie
- Autoimmunphänomene (z. B. antinukleäre und Schilddrüsenantikörper)

Asherman-Syndrom

Das Asherman-Syndrom gilt als eine seltene Diagnose in der Reproduktionsmedizin, die zu Sterilität oder auch wiederholten Aborten führen kann. Die Prävalenz reicht in der Literatur von 1,5% bis zu 21,5%. Die Spanne ist deshalb so groß, weil viele Fälle unerkannt bleiben und zur Diagnosestellung eine Hysteroskopie notwendig ist.

Die Entstehung ist iatrogen nach Ausschabungen meist am schwangeren Uterus, aber auch nach Operationen am nicht graviden Uterus, wobei das Endometrium in der Tiefe verletzt wurde. Das Asherman-Syndrom ist definiert als gleichzeitiges Vorkommen von klinischen Symptomen wie z. B. Zyklusstörungen oder Subfertilität und dem hysteroskopischen Nachweis von intrauterinen Adhäsionen und/oder einer histologischen Fibrose. Die Hysteroskopie zeigt das Ausmaß der Verwachsungen und des ggf. verbliebenen funktionsfähigen Endometriums und ermöglicht so eine Einschätzung der Schwere des Erkrankungs-

bildes und der individuellen Prognose. Die Einteilung kann nach einer Klassifikation der American Society for Reproductive Medicine oder der Europäischen Gesellschaft für Hysteroskopie erfolgen. Die Therapie umfasst zum einen die Operation mittels operativer Hysteroskopie mit Entfernung der Synechien und zum anderen die Nachbehandlung. An Nachbehandlungen stehen verschiedene Regime zur Verfügung, allerdings mit unzureichender Datenlage. Die Behandlung reicht von Einlage eines intrauterinen Katheters über unterschiedliche lange Zeiträume, über die Einlage einer Spirale, das Einbringen eines Hyaluron-Gels, die orale Gabe von Estradiol und Progesteron, die Gabe eines orale-Kontrazeptivums mit einem hohen Anteil an Ethinylestradiol, sowie die Re-Hysteroskopie und ist oft abhängig von der Erfahrung des Behandlers. Die Schwangerschaftsraten nach Behandlung werden auf 40 – 80% geschätzt, allerdings wird auch das Risiko für rezidivierende Adhäsionen mit 33% als hoch eingeschätzt.

Neue S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei malignen Erkrankungen“

Steigende Überlebensraten bei Krebserkrankungen und ein zunehmendes Bewusstsein für die Lebensqualität nach einer onkologischen Therapie haben den Fertilitätserhalt nach einer Krebserkrankung zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit gelenkt. Durch große Fortschritte in der Reproduktionsmedizin können den Patientinnen und Patienten fertilitätserhaltende Maßnahmen

angeboten werden, die eine realistische Chance der Erfüllung eines späteren Kinderwunsches nach einer gonadotoxischen Therapie bieten.

Die Frauenklinik Erlangen (Prof. Dr. Ralf Dittrich, Leitlinienkoordinator und Dr. Laura Lotz) hat im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Seite 3 →

Fortsetzung des Artikels von Seite 2

(DGGG) zusammen mit der Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) eine Leitlinie über den Fertilitätserhalt bei malignen Erkrankungen erstellt. Die Leitlinie bietet klare Handlungsempfehlungen für die Beratung und den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei präpubertären Mädchen und Jungen sowie für Patienten/-innen im reproduktiven Alter unter Berücksichtigung ihrer Lebensumstände, der geplanten onkologischen Therapie und ihres individuellen Risikoprofils. Die praxisnah angelegte Leitlinie soll es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, im Besonderen auch die onkologischen Kollegen, im klinischen Alltag ermöglichen, die zur Verfügung stehenden Maßnahmen des Fertilitätserhalts mit den Patientinnen und Patienten fundiert zu besprechen. Sie bietet daher einen Überblick über die

bestehenden Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bei Frauen und Männern, sowie über das Vorgehen bei ausgewählten Tumorentitäten. Des Weiteren soll die Leitlinie als Grundlage für Gespräche mit den Krankenkassen für Kostenübernahme von fertilitätserhaltende Maßnahmen dienen. Aktuell werden in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen Maßnahmen zum Fertilitätserhalt in der Regel nicht übernommen, was für viele Betroffene eine finanzielle Belastung darstellt. Weiterführende Informationen bieten Ihnen unsere Ärztinnen und Ärzte in der gynäkologischen Endokrinologie. Die Leitlinie ist im vollen Umfang auf der Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html einzusehen.

Maßnahme	Kurzbeschreibung Nebenwirkungen	Bereits Standard? Erfolgsrate?	Zeitlicher Aufwand für Patientin	Kosten (ca.)
Ovariopexie	<ul style="list-style-type: none"> Operative Verlagerung der Eierstöcke aus dem Bestrahlungsfeld Risiken: gering (z. B. Ovarzysten, Ischämien) – die onkologische Sicherheit wird nicht wesentlich beeinflusst 	<ul style="list-style-type: none"> Etabliert hohe Effektivität zum Erhalt der Eierstockfunktion (ca. 80%) 	Ca. 2 – 3 Tage; meist in Kombination mit einer notwendigen onkologischen Operation	Keine (Kassenleistung)
GnRH-Analoga	<ul style="list-style-type: none"> Applikation von GnRH- Agonisten während der Chemotherapie („ruhig stellen der Ovarien“) Mindestalter der Patientin: 12 – 14 Jahre (Menarche) Risiken: reversible Wechseljahrsbeschwerden (auch unter einer alleinigen Chemotherapie möglich); Reduktion der Knochenmasse bei einer Behandlungsdauer über 6 Monaten. 	<ul style="list-style-type: none"> Etabliert Wirksamkeit umstritten 	Keine	Keine (Kassenleistung)
Kryokonservierung von befruchteten und unbefruchteten Eizellen	<ul style="list-style-type: none"> Hormonelle Stimulationsbehandlung der Eierstöcke und die direkte Gewinnung von Eizellen mittels vaginaler ultraschallgesteuerter Punktion in Narkose Die gewonnenen Eizellen können entweder befruchtet (extrakorporale Befruchtung) oder unbefruchtet eingefroren werden. Nicht geeignet für präpubertäre Mädchen Risiken für eine ovariale Stimulationsbehandlung müssen berücksichtigt werden Cave: Hormonabhängige Tumore 	<ul style="list-style-type: none"> Etabliert Anzahl der zu gewinnenden Eizellen ist abhängig vom Alter und der Eierstockreserve der Frau 	Ca. 2 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> Medikamente (abhängig von der erforderlichen Dosis & Dauer der Behandlung): ca. 1.500 bis 2.000 € Stimulationsverfahren (Ultraschallkontrolle, Eizellentnahme): ca. 1.500 bis 2.000 € Einfrieren und Lagerung für 1 Jahr: ca. 330 € (weitere Lagerung pro Jahr ca. 240 €) Sollte das Paar verheiratet sein, kann (in Deutschland) kurzfristig ein Krankenkassenantrag ausgestellt werden, so dass die Kosten ganz oder anteilig (je nach Versicherungsstatus) übernommen werden.
Kryokonservierung von Ovarialgewebe	<ul style="list-style-type: none"> Eierstockgewebe kann vor einer Medikamenten- oder Strahlentherapie entnommen, kryokonserviert (eingefroren) und im Falle eines Funktionsverlustes der Eierstöcke später transplantiert werden, um die Fruchtbarkeit wiederherzustellen Cave: Mögliches Risiko einer Übertragung maligner Zellen bei der Transplantation bei bestimmten Erkrankungen (z. B. Leukämien, Neuroblastom, Burkitt Lymphom, Ovarialtumore) 	<ul style="list-style-type: none"> Etabliert Geburtenrate aktuell bei ca. 25 – 30 % 	Ca. 1 – 2 Tage	<ul style="list-style-type: none"> Lagerung des Gewebes pro Jahr: ca. 250 € Die Kosten für die Entnahme von Eierstockgewebe und die Transplantation werden in Ausnahmefällen von den Krankenkassen übernommen (ca. 1000 bis 2000 €)

Tabelle: Steckbrief der gängigen fertilitätserhaltenden Maßnahmen

Neue S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“

Ca. 1 – 3 % aller Paare im reproduktionsfähigen Alter haben wiederholte Spontanaborte. Der Leidensdruck für diese Paare ist äußerst hoch und bedarf dringend diagnostische und therapeutische Maßnahmen.

Das Risiko mindestens einer Fehlgeburt steigt mit dem Alter deutlich an. Je öfter eine Fehlgeburt auftritt, desto höher ist das Risiko einer erneuten Fehlgeburt in der Folgeschwangerschaft. Diese Umstände können zu Abortraten von bis zu 60 – 65 % führen.

Unter der Federführung von Prof. Dr. B. Toth, Innsbruck, und Prof. Dr. C. Tempfer, Bochum, wurde die bisherige S1 Leitlinie unter Berücksichtigung der Empfehlungen der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE 2017), des Royal College of Obstetricians and Gynecologists, des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2002) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM 2012) überarbeitet. Ziel war es in einer neuen S2k-Leitlinie die komplexen biologischen Vorgänge im Rahmen sporadischer und wiederholter Fehlgeburten zu erfassen und die unter Therapeuten verbreitete Unsicherheit aufgrund der uneinheitlichen zu diesem Thema publizierten Studien zu beseitigen.

Neu werden in der S2k-Leitlinie Lifestyle-Faktoren wie Stress, BMI, Koffeinkonsum und Nikotin- und Alkoholkonsum berücksichtigt. Als wesentlicher Faktor von sich wiederholenden Fehlgeburten wird auf genetische Faktoren in der neuen Leitlinie deutlich umfangreicher eingegangen. In diesem Zusammenhang werden die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, sowie die rechtlichen Rahmenbedingungen einer Polkörperdiagnostik (PKD) oder Präimplantationsdiagnostik (PID) beleuchtet. Die neue Leitlinie bezieht Stellung zu einigen bisher offenen Fragen. So wird die Thrombophiliediagnostik nur noch bei Patientinnen mit einem thromboembolischen Risikoprofil, nicht aber alleine aufgrund von sich wiederholenden Spontanaborten empfohlen. Eine prophylaktische Gabe von Heparin und ASS ohne entsprechende Gerinnungsdiagnostik wird ebenfalls aufgrund der aktuellen Studienlage nicht empfohlen. In der PROMISE-Studie konnten wesentliche Fragen zur prophylaktischen Progesterongabe geklärt werden. Die Ergebnisse bestätigen, dass bei idiopathischen sich wiederholenden Spontanaborten keine prophylaktische Therapie mit natürlichem, mikronisiertem Progesteron durchgeführt werden sollte. Eine Therapie mit synthetischen Gestagenen kann hingegen in Erwägung gezogen werden. Bei Patientinnen ohne vorbestehende immunologische Erkrankungen bleiben die Empfehlung wie bisher und eine immunologische Abklärung ist nur im Rahmen von Studien zu empfehlen.

FHK-Team

Neu in unserem Team begrüßen wir die Assistenzärzte/innen



Ann-Kathrin Hornung



Christina Reindlmeier



Tilmann Born



Patrick Pöschke

Beilage: SOP Fertilitätserhalt

Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456
fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,
91012 Erlangen