



נייר עמדה 208

אי פריון ואנדומטריוזיס

(נייר עמדה משותף של האגודה הישראלית לחקר הפריון (איל"ה)
והחברה הישראלית לאנדוסקופיה גניקולוגית
אושר במועצת האיגוד 25.2.14

רקע:

נשים עם אנדומטריוזיס פונות בד"כ לטיפול בשל כאבים באגן, אי-פריון או מסה טפוליתית מחקרים מוקדמים מראים שאצל 25%-50% מהנשים הסובלות מאי פריון ימצא אנדומטריוזיס, וכ- 30%-50% מהנשים עם אנדומטריוזיס סובלות מאי פריון. הטיפול התרופתי או הכירורגי יעילים לטיפול בכאבים הנובעים מהמחלה, אך הטיפול באי הפריון מורכב ומציב אתגרים ושאלות קליניות קשות. קיימים מחקרים פרוספקטיביים מעטים בלבד אשר בדקו והשוו את יעילות הטיפולים השונים. יתירה מכך, מעט המחקרים הקיימים הראו תוצאות סותרות המקשות על הסקת מסקנות ברורות מטרות של מסמך זה להתוות קווים מנחים לטיפול פריון בנשים הסובלות מאנדומטריוזיס. הנייר איננו עוסק במיגוון האספקטים של טיפול באנדומטריוזיס. הטיפול באישה יקבע באופן פרטני בהתייחס לגיל האישה, משך אי-הפריון, גורמים נוספים המשפיעים על הפריון, נוכחות של תלונות על כאבים באגן ודרגת האנדומטריוזיס

אבחון אנדומטריוזיס

רקע:

בירור חשד לאנדומטריוזיס כולל תשאול על התסמינים עליהם מדווחת האישה, הבדיקה הגניקולוגית, בדיקות מעבדה, ובדיקות דימות, כמו אולטרא-סאונד גורמים מחשידים למחלה כוללים סיפור משפחתי, כאבי אגן כרוניים, כאבים בזמן הוסת ו/או בעת קיום יחסי מין, תופעות הקשורות למערכת העיכול (עצירות ושלשולים לסירוגין, טנזמוס, דיסכזיה או דימום רקטלי), תופעות הקשורות למערכת השתן (תכיפות, דיסאוריה), דימום טיפתי טרום וסת, רחם אחורי ומקובע, מסה טפוליתית, גרגור בדוגלאס, עיבוי וגרגור באזור הרצועות ורגישות בא. אולטרא-סאונד אגן עוזר בעיקר לאבחון ציסטות שחלתיות. אך אין צורך רוטיני בביצוע הבדיקה. בנשים בהן CA-125-לעתים קרובות ניתן למצוא בבדיקת הדם עליה בערכי קיים גוש אגני מומלץ לשקול ביצוע אולטרא-סאונד כליות לשלילת הידרונפרוזיס הנובע מלחץ על השופכן. האבחון מתבסס על לפרוסקופיה. מודגש כי ניתן לטפל באופן אמפירי גם ללא אבחנה ("Gold standard") הסופי לפרוסקופית מחלת האנדומטריוזיס הינה מחלה רב מערכתית, ובהתאם לכך במקרים מסוימים מחייבת התייחסות רב תחומית. במסגרת אנמנזה ובדיקה של כל אישה המגיעה לברור אי פריון יש לברר על תסמינים ו/או ממצאים בבדיקה המחשידים לקיום מחלת אנדומטריוזיס, כמפורט בפסקה הבאה

המלצות לברור נשים עם אי-פריון אצלן עולה חשד אנדומטריוזיס

הברור הראשוני של הזוג יתבסס על נייר העמדה בנושא "ברור הזוג הבלתי פורה" מה-23/2/2010. בנוסף יכלול הברור:

1. אנמנזה מכוונת - כולל תאור מפורט של הכאבים ואופים, ברור מעורבות של מערכת העיכול ו/או השתן (שינויים או דימומים במערכת השתן או העיכול בעלי אופי מחזורי), וסיפור משפחתי של אנדומטריוזיס
2. בדיקה פיזיקאלית - בדגש לאבחון מסות טפולתיות, רגישות וגרגור בדוגלאס או באזור הרצועות הסקרואוטריות, ועיבוי/קשרית במחיצה הרקטו-וגינאלית
3. בדיקות עזר - אולטרא-סאונד אגן יבוצע לכל הנשים, ניתן לפי הצורך להשלים את הברור בעזרת צילום רחם, ואולטרא-סאונד כליות, CA-125
4. לפרוסקופיה אבחנתית/טיפולית - אין חובה בביצוע לפרוסקופיה אבחנתית, או טיפולית. במידה ומבוצעת. לפרוסקופיה, מומלץ לבצע גם מבחן מעבר צבע בחצוצרות

(rAFS Stage I/II) הטיפול בנשים עם חשד לאנדומטריוזיס קלה:

רקע:

ההחלטה האם לבצע לפרוסקופיה לאישור האבחנה טרם תחילת הטיפול תתבסס על גורמים כמו גיל האישה, משך האי-פרייון, עוצמת הכאבים, או ציסטה חשודה. שני מחקרים השוו באופן פרוספקטיבי אקראי לפרוסקופיה המחקר [1, 2] I/II אבחנתית בלבד למול לפרוסקופיה ניתוחית כטיפול באי-פרייון בנשים עם אנדומטריוזיס דרגה האיטלקי בדק הריונות ולידות לאחר שנה מהניתוח, בעוד המאמר הקנדי בדק הריונות מעל שבוע 20 שארעו עד 36 שבועות לאחר הניתוח. שילוב של התוצאות משני המחקרים הראה שיפור קל, אך משמעותי בשיעור הלידות, ללא (קשר לסוג הטיפול (כריתה או אבליציה

הטיפול התרופתי באנדומטריוזיס כולל תרופות שונות לדיכוי הפעילות ההורמונאלית. טיפולים אלו כוללים את במחקרים שונים נמצא GnRH Analogs-הדנזול, גלולות משולבות אסטרוגן-פרוגסטרון, גלולות פרוגסטרון בלבד וולכן איננו מומלץ כטיפול מקדים לטיפול פרייון. (Stage I/II) כי טיפול זה איננו משפר פרייון בנשים עם מחלה קלה [Aromatase inhibitors, selective estrogenreceptor modulators (SERMS), progesterone antagonists, or selective progesterone receptor modulators (SPERMS), 3] [אך בשלב זה אין עדין מספיק מידע להערכת יעילות הטיפול בהם]. טיפול הפרייון המומלץ בנשים עם אנדומטריוזיס קלה איננו מזוגות עם אי פרייון על רקע לא מוסבר ללא נותן את התוצאות IUI -אנדומטריוזיס, וגם סיכויי ההצלחה דומים. מחקרים מראים כי השילוב של גונדוטורפינים ונותן תוצאות פחות טובות [5]. המחקרים מראים כי שיעור ההריון המצטבר CC/IUI הטובות ביותר [4]. השילוב של [6] IVF-ולכן מומלץ בשלב זה לעבור ל COH-IUI -נותן ללא שינוי לאחר 3-4 מחזורי טיפול ב

(Stage I/II) המלצות לטיפול בנשים עם חשד לאנדומטריוזיס קלה:

1. אין צורך במתן טיפול תרופתי לדיכוי ממושך בטרם התחלת טיפול הפרייון
2. במידה ואין בעיה מכאנית או IUI-מומלץ מתן של 3-4 מחזורים של השריית ביוץ באמצעות גונדוטורפינים וזכרית ברורה
3. IVF-לאחר השלמת 3-4 מחזורי טיפול של גונדוטורפינים ללא הריון מומלץ לעבור ל
4. ניתן לשקול עם המטופלת אפשרות חליפית לטיפול הפוריות, על ידי טיפול כירורגי עם לפרוסקופיה אבחנתית. /טיפוליתבמידה ומבוצעת לפרוסקופיה, מומלץ לבצע גם מבחן מעבר צבע בחצוצרות

(Stage III/IV) הטיפול בנשים עם אנדומטריוזיס בינונית או קשה:

רקע:

ו/או טיפול IVF בנשים עם אנדומטריוזיס בינונית או קשה האפשרויות הטיפוליות המומלצות כוללות טיפול על ידי כירורגי על ידי לפרוסקופיה [7, 8]. מחלת אנדומטריוזיס קשה מחייבת התייחסות רב תחומית לפני החלטה על הטיפול.

מספר מאמרים הראו שיפור בפרייה בנשים עם אנדומטריוזיס מתקדמת אשר עברו טיפול ניתוחי, אך חשוב להדגיש כי המידע המחקרי הקיים כיום בנושא איננו מספק לאישור המלצה לכך. נמצא כי ככל שדרגת האנדומטריוזיס קשה, כך הסיכוי להריון עצמוני לאחר הניתוח קטן יותר [9-11]. במידה וקיים עיוות מכאני של האנטומיה באגן כגון הידרוסלפינגס, הידבקויות סביב החצוצרות, ציסטות שחלתיות אנדומטריליות או חסימה של החצוצרות מומלץ על ביצוע ניתוח. הסיכון העיקרי בכריתת הציסטות השחלתיות האנדומטריליות הינו פגיעה בשחלה וירידה ברזרבה לאחר ניתוח. סיכון זה צריך להילקח בחשבון לפני המלצה לניתוח AMH השחלתית, כפי שהודגם ע"י ירידה ברמות לאחר כירורגיה. קיימים IVF ללא כירורגיה לעומת IVF-לא קיימים מחקרים פרוספקטיביים להשוואת התוצאות ב לאחר כריתת קשרית רקטו- (PR-טובות) עד 60% IVF מספר מאמרים רטרופקטיביים המראים תוצאות וגינאלית.

לפני ואחרי טיפול ניתוחי באנדומטריוזיס. יחד עם זאת, IVF מחקרים רטרופקטיביים לא הראו שוני בתוצאות מחקרים רטרופקטיביים אחרים הראו מעל 40% ויותר הריונות לאחר ניתוח קולורקטלי [12, 13]. לכן, ניתן לשקול ביצוע לפרוסקופיה טיפולית למטרת פרייה בלבד כקו טיפולי ראשון. על פני כירורגיה נוספת למטרת פרייה, למעט במקרים IVF-לנשים אשר עברו כירורגיה קודמת מומלץ על מעבר ל IVF של הידרוסלפינגס וכישלונות חוזרים של שילוב של טיפול תרופתי עם טיפול כירורגי יתכן לפני או אחרי הניתוח. טיפול תרופתי לפני הניתוח עשוי להוריד את הוסקולריזציה וגודל הנגעים ובדרך זו להקל על הניתוח. עם זאת, קיים גם החשש ממעבר של מחלה מקרוסקופית למיקרוסקופית וטיפול חלקי בנגעים.

טיפול תרופתי לאחר הניתוח עשוי להעלים נגעים שנותרו לאחר הניתוח (במקרים שלא ניתן היה לנקות את האגן באופן מיטבי) ולטפל בנגעים מיקרוסקופיים שלא נצפו בניתוח. יחד עם זאת, חשוב להדגיש כי המחקרים בנושא לא הראו יתרון לטיפול התרופתי לאחר הניתוח בהיבט הפרייה וחסרונם שהוא דוחה את הטיפול הפרייה. בהתאם, ההמלצה כיום הנה להתחיל בטיפול הפרייה מיד לאחר הניתוח.

בנשים עם אנדומטריוזיס בינונית או קשה הומלץ במספר מחקרים על מתן טיפול תרופתי למשך 3-6 חודשים לפני [14]. (Ultralong Protocol) ביצוע ההפריה החוץ גופית.

Stage III/IV): המלצות לטיפול בנשים עם אנדומטריוזיס בינונית או קשה

1. הברירה יבוצע בד"כ על ידי אנמנזה ובדיקה פיזיקלית, דימות (אולטראסאונד אגן), ו/או לפרוסקופיה.
2. IVF במידה ולא קיימת הוריה לניתוח מומלץ על מעבר מוקדם לטיפול.
3. IVF מומלץ לשקול את האפשרות החליפית הכירורגית, בפרט לאחר כישלון של שלושה מחזורי.
4. RCT הוכח (במחקר Ultra Long Protocol) למשך 3-6 חודשים GnRH-analogs-טיפול תרופתי לדיכוי ב. IVF אחד) כמספר תוצאות בטיפול.
5. ניתן לשקול מתן טיפול אנטיביוטי טרם השאיבה.
6. יש לשאוף לביצוע ניתוח דפניטיבי וחד פעמי. ניתוחים חוזרים הינם מורכבים יותר, בעלי סיכויי הצלחה נמוכים יותר, ואחוז סיבוכים גבוה יותר.
7. לאחר ניתוח מומלץ להוועץ עם הרופא המנתח ועם רופא הפוריות באשר לאפשרות לנסות להרות ספונטנית או לאחר ניתוחים מורכבים (כגון מעורבות המעי, מערכת השתן, ו/או מעורבות עצבי IVF צורך לעבור ישירות לטיפול.

האגן) יש להיוועץ במנתח לגבי תקופת ההחלמה הנדרשת

הטיפול בנשים עם אנדומטריומה

רקע:

כריתת ציסטות שחלתיות (אנדומטריומות) לטיפול פריין הנו נושא שנוי במחלוקת. מצד אחד קיים החשש לפגיעה בשחלה במהלך הניתוח ואיבוד רקמה שחלתית הקרובה לציסטה. מצד שני, המצאות ציסטה עלולה לפגוע בשחלה, באיכות העוברים, להקשות על שאיבת הביצות, לגרום לזיהום לאחר שאיבה, ולהתברר כממאירות. יתרונות כריתת הציסטה כוללים גם הקלה בכאבים, מניעה הסיכון לשיזור או קרע של הציסטה, הקלה על הגישה לזקיקים בשאיבה והורדה של הסיכון לזיהומים בעקבות שאיבה של הנוזל בזמן שאיבת הביציות. אין עדויות לכך כי כריתת הציסטות לכן, יש לקבל החלטה. IVF- גם בדיים מיומנות משפרות את התפקוד השחלתי או מעלה את שעורי ההצלחה בפרטנית לכל אישה בהתאם למכלול הגורמים. בהחלטה יש להתייחס לגורמים הבאים: הסיכון לממאירות, גיל IVF האישה, תלונות של כאבים, מספר ניתוחים קודמים, רזרבה שחלתית, טיפולי פריין קודמים, מספר כישלונות והסיכון לנכחות של ממאירות.

במטא אנליזה שפורסמה ב- 2009 [15] נעשה ניסיון להעריך את השפעת הטיפול הכירורגי באנדומטריומה על מגבלות המחקר הינן מיעוט המחקרים (חמישה מחקרים) והשונות הרבה בקבוצות הביקורת. תוצאות IVF. תוצאות בין הקבוצות. בסימו הציעו החוקרים לאמץ IVF המחקר לא הראו הבדל משמעותי בתגובה שחלתית או בתוצאות את המלצות המקובלות במקומות רבים: כאשר הציסטה הנה בגודל של 4-5 ס"מ ומעלה מומלץ לכוות אותה [16]. מחקרים מצביעים על תוצאות ניתוחיות טובות יותר מבחינת שמירה על רזרבה שחלתית, כאשר הניתוח מבוצע על ידי מומחים בתחום [17].

לא מומלץ ביצוע ניקוז אנדומטריומות תחת הנחייה אולטראסונית או צריבת הציסטה בלפרוסקופיה. שיעור החזרות [לאחר שאיבה של הציסטות בהנחיה אולטראסונית הינו גבוה 4].

פרוטוקול הטיפול בנשים עם אנדומטריומה

1. החלטה על כריתת אנדומטריומה הנה החלטה המתקבלת לאחר שקילת מכלול הגורמים בדגש על גודל הציסטה, תלונות של כאבים, מספר ניתוחים קודמים, רזרבה שחלתית, והסיכון לנכחות של ממאירות.
2. מומלץ לשקול הסרת אנדומטריומות בקוטר של 4 ס"מ ומעלה, תוך התחשבות ושיקולל המדדים הקליניים.
3. המוזכרים בסעיף 1, ובדגש על כאבים, ועל נגישות לזקיקים בעת השאיבה.
4. יש לנסות להימנע מדיקור של אנדומטריומה במהלך שאיבה מחשש לזיהומים, פגיעה באיכות הביציות, ובשל אחוז הישנות גבוה.
5. במקרים בהם קיימים זקיקים ששאיבתם מחייבת מעבר דרך אנדומטריומה, יכול הרופא לוותר על שאיבתם.
6. מומלץ מתן טיפול אנטיביוטי טרם השאיבה.
7. הטיפול הכירורגי המומלץ הנו הסרה של הציסטה בלפרוסקופיה תוך זהירות מרבית מפגיעה ברקמת השחלה. הנותרת. יש לדון עם האישה בסיכון בפגיעה ברזרבה השחלתית בעיקבות הניתוח.

פרופ' אריאל הורביץ-י"ר, ד"ר רועי משיח, פרופ. דני זיידמן, פרופ. אדריאן שולמן, ד"ר יובל קאופמן, **חברי הועדה**
ד"ר רון שיינמן, ד"ר דוד סוריאנו

מראי מקום:

1. Marcoux, S., R. Maheux, and S. Berube, Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med, 1997. 337(4): p. 217-22.
2. Parazzini, F., Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis. Hum Reprod, 1999. 14(5): p. 1332-4.

3. Nothnick, W.B., The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011. 9: p. 87.
4. Group, E.E.G.D. Management of women with endometriosis-Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2013. 1-96.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Endometriosis and infertility. *Fertil Steril*, 2006. 86(5 Suppl 1): p. S156-60.
6. Dmowski, W.P., et al., Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, 2002. 78(4): p. 750-6.
7. de Ziegler, D., B. Borghese, and C. Chapron, Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*, 2010. 376(9742): p. 730-8.
8. Johnson, N.P., L. Hummelshoj, and C. World Endometriosis Society Montpellier, Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*, 2013. 28(6): p. 1552-68.
9. Adamson, G.D., et al., Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril*, 1993. 59(1): p. 35-44.
10. Guzick, D.S., et al., Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 1997. 67(5): p. 822-9.
11. Osuga, Y., et al., Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest*, 2002. 53 Suppl 1: p. 33-9.
12. Bazot, M., et al., Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod*, 2003. 18(8): p. 1686-92.
13. Darai, E., et al., Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010. 149(2): p. 210-4.
14. Sallam, H.N., et al., Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD004635.
15. Tsoumpou, I., et al., The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2009. 92(1): p. 75-87.
16. Kennedy, S., et al., ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 2005. 20(10): p. 2698-704.
17. Yu, H.T., et al., Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas: surgeons' experience may affect ovarian reserve and live-born rate in infertile patients with in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010. 152(2): p. 172-5.