

Azoospermie und Varikozele

Kann die Varikozele eine nicht obstruktive Azoospermie verursachen?

Wohl kein andrologischer Befund wird so kontrovers diskutiert wie die Varicocele testis. Die Einschätzung der Varikozele als möglicher fertilitätsmindernder Faktor reicht von angeblicher Bedeutungslosigkeit bis hin zu unbedingter Therapiebedürftigkeit, wobei operativ orientierte Andrologen eher eine Behandlungsindikation sehen als die internistisch-endokrinologisch orientierte Ärzteschaft. Das Gros der wissenschaftlichen Daten der letzten Jahre zeigt jedoch eine Indikation zur Varikozelentherapie bei subfertilen Männern.



J. U. Schwarzer, München

Die Varicocele testis findet sich (überwiegend linksseitig) bei 10–15% aller jungen Männer bei den Musterruntersuchungen, jedoch in bis zu 40% bei den Männern, die eine andrologische Abklärung wegen unerfüllten Kinderwunsches erhalten.¹ Die Relevanz der Varikozele ist seit jeher strittig, wobei die operativ orientierten Andrologen und Urologen am ehesten eine Therapieindikation sehen. Diese Einschätzung wird durch die Studien der letzten Jahre eindeutig

unterstützt,^{1, 2} da in zahlreichen Studien eine Verbesserung der Ejakulationsparameter und teilweise auch der Graviditätsraten nachgewiesen wurde. So besteht ein weitgehender Konsensus, dass Patienten mit einer spermio-graphisch nachgewiesenen Subfertilität und unerfülltem Kinderwunsch bei fehlenden sonstigen pathologischen Befunden eine Varikozelentherapie erhalten sollten. Auch die ipsilaterale Hypoplasie des Hodens wird im Kindesalter als Indikator für eine pa-

thophysiologische Relevanz der Varikozele angesehen, wobei Kinderchirurgen ansonsten überwiegend mit der Varikozelentherapie zurückhaltend sind und bis zur endgültigen Einschätzung oft bis nach der Pubertät warten. Dieses Vorgehen erscheint aus andrologischer Sicht als eher zu konservativ, da die testikuläre Hypoplasie durch die verspätet eingesetzte Varikozelentherapie möglicherweise nicht mehr ausgeglichen werden kann.

Zusätzlich zu den schon sehr komplexen Diskussionen über die Sinnhaftigkeit einer Varikozelentherapie und den richtigen Therapiezeitpunkt in der Adoleszenz gibt es eine Gruppe von Patienten, der bislang zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden ist: Es sind die Patienten mit einer nicht obstruktiven Azoospermie (NOA), die außer einer Varikozele keinen Anhaltspunkt für eine andere fertilitätsbeeinträchtigende Erkrankung in der Vorgeschichte geben. Diese Patientengruppe soll anhand unseres Patientenkollektivs retrospektiv untersucht und ein neues, sicher kontrovers zu diskutierendes Therapiekonzept vorgestellt werden.

KeyPoints

- Bei NOA und leerer Anamnese hinsichtlich fertilitätsmindernder Faktoren sollte eine zweistufige Therapieoption erwogen werden.
- Mikrochirurgische Varikozelenligatur und antegrade Sklerosierung sind geeignete Verfahren für die Varikozelentherapie.
- Frühestens 6 Monate nach der Varikozelentherapie sollte die TESE, ggf. Mikro-TESE, erfolgen.
- Das zweistufige Therapiekonzept eröffnet möglicherweise bessere Spermatozoiden-detektionsraten als durch TESE ohne vorherige Varikozelentherapie.
- Dieses Konzept stellt einen individuellen Heilversuch dar, der bisher nicht durch Leitlinien gedeckt ist und erfordert deshalb eine besonders genaue Aufklärung und eine explizite Zustimmung des Patienten.

Patienten

Von 1994 bis 2013 wurden vom Autor in Zusammenarbeit mit dem Kinderwunsch Centrum München-Pasing 1.715 TESE („testicular sperm extraction“) bei 1.680 Patienten durchgeführt. Dabei wurden 1.083 TESE-Eingriffe wegen nicht obstruktiver Azoospermie (NOA) durchgeführt, wobei die Spermatozoendetektionsrate insgesamt bei 59% lag, bei Substratifizierung nach verschiedenen histologischen Entitäten zwischen 10 und 90%.

In 61 von 1.083 Fällen (5,6%) lag eine in der Krankenakte dokumentierte Varicocele testis linksseitig vor. Bei 41 von 61 Eingriffen (67%) wurden Spermatozoen detektiert und für eine spätere ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) kryokonserviert.

Klinische Daten

Bei 12 Patienten erfolgte gleichzeitig mit der TESE eine linksseitige Varikozelen-Operation, wobei bei 4 von 12 Patienten keine Spermatozoen detektiert werden konnten. Bei keinem dieser 4 Patienten erfolgte ein Follow-up mittels Spermogramm oder erneuter TESE.

Die Tatsache, dass bei nur 5,6% der Patienten mit NOA die Varikozele dokumentiert war, zeigt, dass bisher bei der Abklärung von Patienten mit NOA der Varikozele viel zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Dies ist vermutlich deshalb der Fall, weil die Varikozele als alleinige oder wesentliche Ursache einer NOA nicht für möglich gehalten und sie deshalb auch als nicht so wichtig erachtet wurde. In Kenntnis der o.g. Varikozeleninzidenz besteht wenig Zweifel, dass bei genauerer Untersuchung die Varikozele wesentlich häufiger hätte vorhanden sein müssen. Es erscheint unwahrscheinlich, dass die geringe Rate an dokumentierten Varikozelen im Zusammenhang mit dem speziellen Krankheitsbild stehen könnte und eben gerade bei der nicht obstruktiven Azoospermie eine niedrigere Varikozelenrate als bei anderen Fertilitätsstörungen vorliegen sollte.

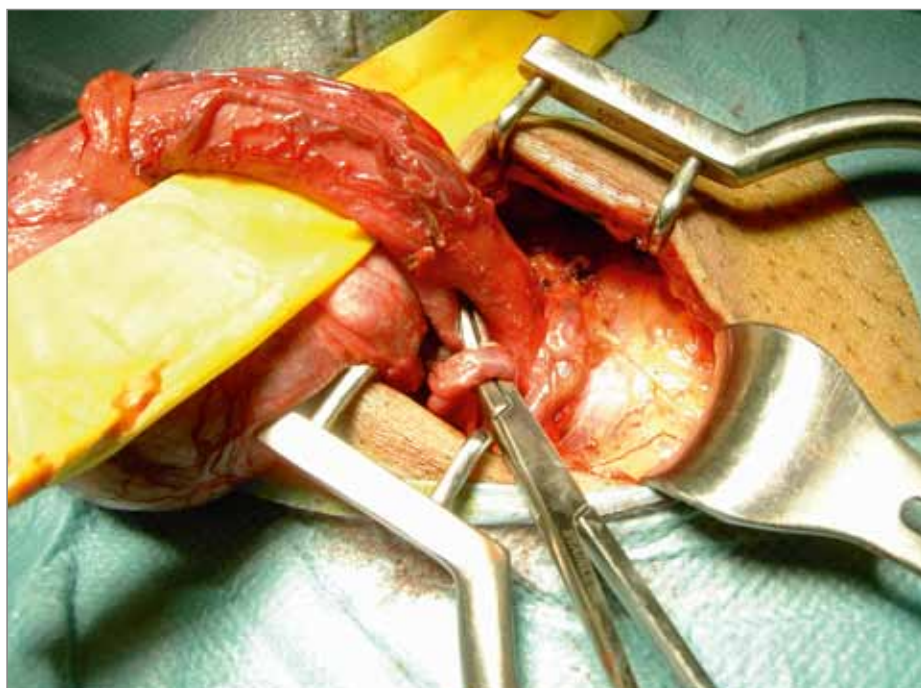


Abb. 1: Subinguinale mikrochirurgische Varikozelenligatur mit Exposition des Funiculus seminalis und Darstellung einer ektopten Vene

Zweistufiges Therapiekonzept

In mehreren Studien der letzten Jahre wird von einem günstigen Effekt der Varikozelentherapie auf den Testosteronspiegel berichtet, wobei vor allem die Männer profitierten, die vor der Varikozelentherapie hypogonadale Testosteronwerte hatten.^{3,4} Dieser günstige Effekt für den Testosteronspiegel könnte auch eine Erklärung für eine Verbesserung der Spermatozoengenerierung aufgrund eines Anstiegs der intratestikulären Testosteronkonzentration sein.

Außerdem war in den letzten Jahren eine zunehmende Anzahl von Studien zu verzeichnen, die eine erhöhte Spermatozoendetektionsrate bei der TESE zeigen, wenn als erster Schritt die Varikozele behandelt wurde und erst als zweiter Schritt die TESE erfolgte.⁵⁻⁷ Es wird sogar vom Wiederauftreten ejakulierter Spermien durch die Varikozelentherapie berichtet. Den meisten Studien ist gemeinsam, dass es sich um relativ geringe Fallzahlen handelt, andererseits gibt es darunter auch prospektive Studien und solche mit gutem Studiendesign.^{8,9} Es gibt jedoch noch keine prospektiv randomisierte Studie.

Aufgrund der o.g. Datenlage bieten wir Patienten mit NOA und einer Varikozele, aber ohne jegliche sonstige Begleitbefunde, wie z.B. Maldescensus testis, seit 2013 ein neues zweistufiges Konzept an, wonach zunächst die Varikozele in mikrochirurgischer Technik behandelt wird und frühestens 6 Monate später die definitive TESE erfolgen soll:

- Varikozelentherapie und orientierende Hodenbiopsie (ein- oder beidseitig)
- mindestens 6 Monate vor definitiver Mikro-TESE
- keine andere Ursache wie Maldescensus, Chemotherapie, Radiatio genetische Störung u.a.
- vor TESE 2-mal Spermogramm und Hormonstatus

Dieses neue Konzept wird von uns sehr streng indiziert und erfordert wichtige Voraussetzungen aufseiten des Paares. So muss die Verzögerung der definitiven TESE in der individuellen Situation des Paares vertretbar sein, insbesondere im Hinblick auf das Alter der Frau und den bestehenden psychischen Druck für das Paar, möglichst

bald wissen zu wollen, ob Chancen für eine homologe Zeugung bestehen.

Außerdem muss der Patient die erhöhte Morbidität durch zwei Eingriffe akzeptieren. Sehr wichtig ist auch, dass der Patient dieses individuelle Konzept intellektuell nachvollziehen kann. Wenn beim Vorgespräch der Eindruck entsteht, dass der Patient dieses differenzierte Konzept nicht verstehen kann, sollte man es ihm auch nicht empfehlen.

Die juristischen Aspekte bei der Durchführung sollten unbedingt beachtet werden, da es sich um einen individuellen Heilversuch handelt, der bisher nicht durch Leitlinien gedeckt ist. Der Patient muss sehr ausführlich über das zweistufige Therapiekonzept und die wissenschaftliche Datenlage aufgeklärt werden. Alle Befunde und Gespräche müssen ausführlich schriftlich dokumentiert werden. Die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten muss umfassend auf die individuelle Situation abgestimmt sein.



Abb. 2: Mikrochirurgische Gewinnung von Hodengewebe mit dilatierten Tubuli als Zeichen einer fokalen Spermatogenese (Mikro-TESE)

Diskussion

Bei Vorliegen einer nicht obstruktiven Azoospermie und einer Varikozele (ohne weitere Ursache der Fertilitätsstörung) besteht neben der äußerst geringen Therapiechance durch medikamentöse Behandlung (FSH oder Stimulation der endogenen Testosteronsynthese mit hCG, Aromatasehemmern, Clomifen, Tamoxifen u.a.) die Möglichkeit einer sofortigen TESE,

ggf. auch Mikro-TESE. Bei diesem Eingriff könnte (in derselben Sitzung) auch eine mikrochirurgische Varikozelentherapie ohne wesentliche Erweiterung der Operation inkludiert sein. Die Rationale für die TESE mit Varikozelenligatur in derselben Sitzung besteht darin, dass nicht sicher auszuschließen ist, dass es durch die Varikozelentherapie doch noch zu einer Verbesserung der Spermatogenese kommen könnte. Ebenfalls resultiert dadurch nur eine geringfügige Erweiterung des Eingriffs ohne relevante Erhöhung der Morbidität.

Das Problem bei diesem Vorgehen ist jedoch, dass bei fehlender Spermatozoendetektion der eventuelle Effekt der gleichzeitigen Varikozelentherapie nur schwer überprüfbar ist. Falls ein späteres Spermogramm (erwartungsgemäß) erneut eine Azoospermie zeigt, könnte das potenzielle Auftreten einer fokalen Restspermatogenese nur mit einer erneuten TESE überprüft werden, die vermutlich nicht weniger umfangreich als die erste Operation wäre. Eine zweite TESE mit nur sehr schwer einschätzbaren, aber sicher sehr geringen Chancen zur Spermatozoendetektion kann den betroffenen Patienten nur sehr schwer vermittelbar sein.

Aus dieser Überlegung der fehlenden Evaluierung eines Effektes der Varikozelentherapie bei gleichzeitiger Durchführung mit einer TESE sind wir dazu übergegangen, die Varikozelentherapie vorab als ersten Schritt durchzuführen und dann mindestens 6 Monate bis zur definitiven TESE zu warten. Bei der Varikozelentherapie wird parallel eine unilokuläre Hodenbiopsie durchgeführt, um eine histologische Einschätzung zu erhalten. Es besteht dabei aber auch die Chance zur Spermindetektion, wobei natürlich sofort eine Kryokonservierung erfolgt und ein zweiter Eingriff mittels TESE dann nicht erforderlich ist oder nur dann, wenn die Quantität des Kryokonservats aus der ersten Sitzung nicht ausreichend ist. In diesem Fall bestehen aber natürlich sehr gute Chancen für eine suffiziente Mikro-TESE in zweiter Sitzung. ■

Literatur:

- ¹ Baazeem A et al: Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011; 60(4): 796-808
- ² Mehta A et al: Microsurgical varicocelectomy: a review. *Asian J Androl* 2013; 15(1): 56-60
- ³ Schlegel PN et al: Alternate indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril* 2011; 96(6): 1288-93
- ⁴ Sathya S et al: Does varicocelectomy improve gonadal function in men with hypogonadism and infertility? Analysis of a prospective study. *Int J Endocrinol* 2011; 2011: 916380
- ⁵ Weedon JW et al: Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol* 2010; 183(6): 2309-15
- ⁶ Inci K et al: The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. *Clinics (São Paulo)* 2013; 68(suppl 1): 89-98
- ⁷ Abdel-Meguid TA: Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. *J Urol* 2012; 187(1): 222-6
- ⁸ Inci K et al: Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *J Urol* 2009; 182(4): 1500-5
- ⁹ Zampieri N et al: Relationship between testicular sperm extraction and varicocelectomy in patients with varicocele and nonobstructive azoospermia. *Urology* 2013; 82(1): 74-7

Autoren:

Prof. Dr. J. Ullrich Schwarzer
Dr. Heiko Steinfatt

Fachärzte für Urologie/Andrologie
Andrologie Centrum München

E-Mail: schwarzer@andromuc.de

www.andrologie-centrum-muenchen.de

Die Rechte an allen Abbildungen
liegen uneingeschränkt beim Autor.