



Algorithmus-Aspekte zur Myom-Therapie

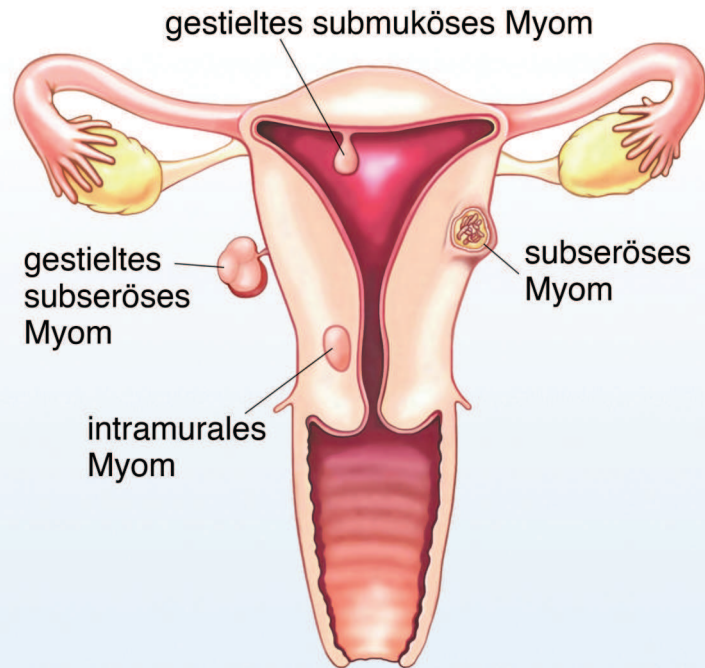
J. Matthias Wenderlein

Algorithmisches Vorgehen in Form von Leitlinien ist in der Medizin weit verbreitet. Dem gegenüber steht das nicht-algorithmische Denken, das uns zu Entscheidungen befähigt. Bei individuellen Therapieindikationen muss die Schlüssigkeit von Argumenten nachvollziehbar zu bewerten sein. Im Schadensfall muss der Richter auch ohne Algorithmus-Nachweis eine individuell richtige Entscheidung erkennen können. Unser Gehirn ist kein Computer, dem das sog. „Meta-Denken“ fehlt, das für individuelle Entscheidungen in der Medizin unabdingbar ist. Folgend wird kein formales System zur Myom-Therapie dargestellt, sondern vielmehr Kriterien skizziert, die zu berücksichtigen sind.

Bei formalen Aussagen ergeben sich häufig Schwierigkeiten zur Einhaltung der Leitlinien, da diese den individuell recht heterogenen Beratungsinhalten (wie z. B. bei Myom-Beschwerden) nicht gerecht werden. Auf diese Weise können starre Formulierungen die Behandlung eher erschweren als erleichtern. Das erklärt warum z. B. die Leitlinien-Vorgaben bei der Therapie der koronaren Herzkrankheit nur zu etwa 50 % umgesetzt werden. Individuellen Vorstellungen (wie z. B. dem Bedeutungsgehalt des Uterus) sind bei Therapieentscheidungen, durch die angesprochene formale Logik, Grenzen gesetzt.

Der Uterus ist für Frauen viel mehr als ein Hohlmuskel mit Fruchthalter-Funktion. Nach dessen Entfernung ist auf Grund reduzierter Blutversorgung mit einer veränderten Ovarialfunktion zu rechnen, sodass eine Uterusentfernung aufgrund eines Myoms (im Gegensatz zu Krebs) gut

© henrie-Fotolia



abgewogen werden sollte. Dem Organerhalt wird nach neuestem Kenntnisstand eine zentralere Rolle zugewiesen und sollte in Zukunft komplexer bewertet werden.

Folgend kann die weite Thematik der Myomtherapie zwar nicht vollständig erfasst, jedoch dem behandelnden Arzt die Entscheidung zwischen operativer oder konservativer Behandlung erleichtert werden.

Algorithmus-Grenzen durch Myom-Beschwerden versus Myom-Lokalisation/-Größe

Myom-Beschwerden korrelieren mehr mit der Lokalisation des Myoms als deren Größe. Das erschwert eine Algorithmus-Erstellung, die sich überwiegend an den Myomen selbst orientiert. Es sollten vielmehr Art und Stärke der Symptome und die daraus resultierende beeinträchtigte Lebensqualität erfasst werden.

Mit Zulassung von Ulipristalacetat (UPA) ist das algorithmische Vorgehen komplexer geworden. Unter UPA können Myome unterschiedlich an Volumen verlieren und entsprechend verschieden ist die Beschwerdeminderung bei den Betroffenen. Weitere neue klinische Aspekte belegen, dass UPA als „revolutionär“ einzustufen ist. Es muss sicher geklärt werden, ob die Beschwerden tatsächlich durch ein Myom bedingt sind. Eine kurzfristig erreichte Volumenreduktion durch UPA-Gabe korreliert mit einer sofortigen Beschwerdeminderung. Bei großen Myomen treten oft Probleme, wie z. B. Ureter-Kompression und beginnender Nierenstau auf, die sich präoperativ via UPA-Medikation kurzfristig beseitigen lassen.

Auch größere submuköse Myome lassen sich durch UPA auf die Hälfte ihrer Größe verringern und können

so weniger traumatisierend operativ entfernt werden. Bei einer geplanten Schwangerschaft ist eine kleinere Endometriumläsion nach Myom-Entfernung wesentlich von Vorteil. Bei intramuralen und subserösen Myomen ist eine operative Entfernung nur bedingt zu empfehlen, da die Auswirkungen auf die Fertilität der Patientinnen sowie nachfolgende Beschwerden bedingt durch eine OP bisher nicht ausreichend untersucht sind. Eine präoperative Behandlung mit UPA bietet viele Vorteile für die Patientinnen. Neben einer verkürzten Narkosedauer, sinkt außerdem das Blutungsrisiko und die mit der OP verbundene Traumatisierung der Betroffenen.

Warum wird auf Myom-Embolisation nicht eingegangen?

Von einer Myom-Embolisation rät der Autor im Interesse der Aufrechterhaltung der Ovarialfunktion generell ab. Neben starken und persistierenden Ischämie-Schmerzen nach der Intervention sollte auch an eine reduzierte ovarielle Reserve gedacht werden. Das ist gleichbedeutend mit einer früher einsetzenden Ovarial-Insuffizienz, die nicht nur bei Kinderwunsch als Embolisations-Kontraindikation aufgeführt werden sollte. Letztere Aspekte gelten auch für eine Ultraschall-Therapie, obwohl bisher keine Studien zu den Langzeit-Folgen für die Ovarialfunktion vorliegen.

UPA präoperativ als kausale Therapie auf Zeit

Es ist bereits lange bekannt, dass ein Myomwachstum von dem Hormon Progesteron abhängig ist. Dieses Erkenntnis wird dadurch bestätigt, dass häufig mit Einsetzen der Menopause eine sog. „Spontanheilung“ von Myomen zu beobachten ist.

Dem Faktor „Alter“ kommt somit eine große Bedeutung zu und es können Rückschlüsse auf den möglichen Beginn der Menopause gezogen werden. Infolge eines Myoms

traten früher häufig starke vaginale Blutungen auf, die einen operativen Eingriff unterbunden haben. Heute ist mit der Gabe von 5 mg UPA bei 90 % der Patientinnen eine Blutungskontrolle bereits innerhalb einer Woche erreichbar und damit verbunden eine 50 %ige Volumenreduktion bei zwei UPA-Zyklen. Die Anwendungspausen zwischen den UPA-Zyklen dienen der Endometriumsicherheit. Diese Information sollte den Frauen unbedingt verständlich mitgeteilt werden. In ca. 80 % der Fälle tritt eine Ovulationshemmung unter der Gabe von 5 mg UPA auf. Trotzdem ist eine zusätzliche Kontrazeption zu empfehlen, damit keine UPA-Gaben in der Frühschwangerschaft erfolgen.

Myome – Ein häufiges Problem?

In Deutschland leiden etwa 3,5 Millionen Frauen an Myomen. Davon haben ca. 30–50 % schwerwiegende Probleme, wie z. B. starke Blutungen mit Anämiefolge sowie starke Schmerzen und in Folge dessen eine reduzierte Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Jährlich werden etwa 130.000 Hysterektomien durchgeführt, wobei ca. 60 % der Fälle myominduziert sind und dabei eindeutig regionale Unterschiede (u. a. zwischen Stadt und Land) zu verzeichnen sind.

Bei ca. 100.000 betroffenen Frauen werden die Myome chirurgisch entfernt oder anders interventuell behandelt und sollten nach heutiger Anforderung möglichst wenig invasiv sein. Eine präoperative UPA-Gabe ist dabei zukünftig von Vorteil.

Besteht bei einer Patientin Verdacht auf Endometriumkrebs, gibt es ein standardisiertes Vorgehen. Ergänzend ist zu erwähnen, dass der behandelnde Arzt unbedingt nach der hormonellen Kontrazeption mit Nutzungsdauer fragen sollte. Es ist bekannt, dass sich bei vorausgegangenem 15-jähriger Pillen-Anwendung, das absolute Risiko für Corpus-Ca (mittleres Erkrankungsalter 63 Jahre) von 2,3 auf 1,0 pro 100 reduziert [1].

Die Aufrechterhaltung der Ovarialfunktion nach HE

Die australisch-neuseeländische Gynäkologen-Gesellschaft hatte zuletzt im Juli 2014 die Thematik der Ovarialfunktion nach Uterusentfernung im Fokus.

Dabei wurde betont, dass im Hinblick auf die Langzeit-Morbidität und -Mortalität der Patientinnen bei der Hysterektomie (HE) ohne Krebsindikation die Adnexe beidseits möglichst zu belassen seien [2]. Diesem Nachhaltigkeitsdenken wurde



© WavebreakMedia - Fotolia



bei postmenopausalen Frauen das Argument der Ovarialkrebs-Risikominderung durch beidseitige Adnexentfernung bei der HE gegenübergestellt. Die Aufrechterhaltung der postmenopausalen Ovarialfunktion sollte im Zentrum der Behandlung stehen und eine Fortführung der Östrogen- und vor allem der Testosteronproduktion auf niedrigem Niveau angestrebt werden.

In einer Studie von 2005 wurden Frauen (< 65 Jahre) untersucht, welche eindeutig vom Erhalt der Ovarien profitierten. Eine beidseitige prophylaktische Adnexentfernung zeigte altersabhängig keinerlei Vorteile [3].

Im Weiteren wird die NHS aufgeführt, bei der über einen Zeitraum von 24 Jahren 30.000 Patientinnen beobachtet wurden. Bei HE mit beidseitiger prophylaktischer Adnexentfernung nahm das Risiko für Brust- und Ovarialkrebs ab, die Gesamtsterblichkeit, insbesondere durch KHK stieg jedoch signifikant an. Die prophylaktische Adnektomie brachte altersunabhängig keinen Überlebensvorteil [4]. Studien, die < 10 Jahre durchgeführt wurden, sind in diesem Bezug nicht aussagekräftig. Die fachlichen Experten verweisen auf weitere bekannte Sterilisationsfolgen, wie z. B. Osteoporose, Kognitionsprobleme sowie psychische Probleme in Form von Depression und Angstsymptomen.

Wie oft wird bei invasiven Eingriffen zur Entfernung eines Myoms die Ovarialfunktion bei Uteruserhalt reduziert?

Generell ist die ovarielle Blutversorgung via Uterus präoperativ schwer abschätzbar. Davon ausgenommen sind u. a. subseröse, insbesondere gestielte Myome, die sonographisch dokumentiert werden sollten. Wären prämenopausale Frauen mit Myom-Beschwerden über die aktuelle Studienlage zum neurodegenerativen Risiko nach HE mit und ohne Adnektomie ausreichend aufge-

klärt, so würden sich voraussichtlich mehr Patientinnen für eine präoperative UPA-Behandlung entscheiden, um u. a. den Eintritt der Menopause unter wiederholten UPA-Zyklen abzuwarten.

Myome und Infertilität

Seit 2011 beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe in Australien/NZ mit der Thematik „Myome und Infertilität“ und hat 2014 erste Ergebnisse publiziert [5]. Eine weitere Überarbeitung der Daten ist für 2017 vorgesehen. Der heutige Wissensstand zur Bedeutung von Myomen für die Fertilität ist noch sehr gering und wird auch künftig zu kontroversen Diskussionen führen.

Hysterosalpingographie und transvaginale Sonographie seien noch unzureichend bezüglich Sensitivität und Spezifität, um Myome als eindeutige Ursache bei Fertilitätsproblemen zu identifizieren. Effektive und bewährte diagnostische Methoden sind aktuell die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Hysteroskopie, die vor allem bei submukös lokalisierten Myomen zu verwenden ist.

Ob die primäre intramurale Myom-Entfernung einen Fertilitätsvorteil bringt, ist bisher nicht erwiesen. Trotz bekannter erhöhter Abortrate bei der submukösen Myom-Lokalisierung ist ebenfalls bei dieser Myom-Entfernung kein Fertilitätsvorteil bestätigt worden. Ebenso bei multiplen Myomen mit unterschiedlicher Größe und Lage sei die Datenlage noch unbekannt und muss weiter erforscht werden.

Aus diesen Erkenntnissen wurden folgende Indikationen zur operativen Myom-Entfernung abgeleitet:

- Infertilität der Frau bei submuköser Lokalisation,
- Infertilität mit Myom-Beschwerden, wie z. B. starken vaginalen Blutungen und Abdominaldruck

unabhängig von der Myom-Lokalisation,

- Therapiebedarf bei wiederholten frustranen Versuchen assistierter Reproduktions-Techniken bei intramuraler Myom-Lokalisation.

Überraschenderweise ist der Wirkstoff UPA im November 2014 nicht aufgeführt worden, obwohl dieser zwei Jahre zuvor für die Myomtherapie zugelassen wurde. Die kurze Leitlinie sollte an dieser Stelle dennoch erwähnt werden, da auf viele offene Fragen eingegangen und vor zu viel invasivem Aktionismus eindringlich gewarnt wurde.

Die Myom-Behandlungsstrategien sind im Umbruch

Die Myom-Therapie ist seit der Zulassung von UPA im Jahre 2012 nur langsam im Wandel. Stationäre Therapien, insbesondere zur HE mit Myom-Indikation, werden aber zunehmend in die gynäkologische Praxis verlagert.

Das wurde beim ESGE-Kongress Ende 2015 in Budapest sehr deutlich. Neben der bald obligaten präoperativen UPA-Therapie haben Experten die alleinige UPA-Therapie als Langzeit-Intervall-Therapie (LIT) bei bald einsetzender Menopause diskutiert. Die Anwendung von UPA in der LIT zeigte deutliche kumulative Therapieeffekte, die nach Absetzen des Wirkstoffs noch mindestens weitere sechs Monate anhielten. Das stimmt optimistisch, so dass in Zukunft bei prämenopausalen Frauen eine OP auf Grund eines symptomatischen Myoms nicht mehr die Regel sein wird [6]. Die ► Abbildung 1 (mod. nach [6]) zeigt dazu einen vereinfachten Therapiealgorithmus. Bei Volumen-Reduktion um mehr als 50 % sollten erneute Symptome abgewartet werden, bevor eine Wiederholung der UPA-Einnahme erfolgt. Bei einer geringeren Volumen-Reduktion von etwa 25 % bis 50 % sollten die Betroffenen darüber aufgeklärt werden, dass eine zyklische UPA-Wiederholung eine weitere Vo-



lumen-Reduktion des Myoms zur Folge hat. Bei etwa jeder 5. Frau mit verringerter Myom-Rückbildung wird sofort mit Einsetzen der 2. vaginalen Blutung nach vorherigem UPA-Behandlungszyklus die Therapie fortgesetzt.

Ca. 1 % der Myom-Patientinnen sprechen nicht oder nur unzureichend auf die Behandlung mit UPA bei vaginalen Blutungen an. Das ist eine ernst zu nehmende Situation und es sollte im Weiteren abgeklärt werden, ob ein Myom die Ursache ist. Im Zweifelsfall erfolgt im letzten Schritt die HE.

Eine aktuelle Publikation verweist u. a. auf eine hohe Effektivität der UPA-Gabe zur Minimierung der Myom-Volumina um 25, 50 und > 50 % [6], sodass für 8 von 10 Frauen ein großer UPA-Erfolg zu prognostizieren ist. Wie oft eine erfolgreiche prämenopausale UPA-Therapie in der LIT umsetzbar ist, kann nach aktueller Datenlage nur schwer vorhergesagt werden. Das Konzept ist dabei klar: „No symptoms – no treatment“, ohne Symptome keine Behandlung. Abschließend ist anzumerken, dass alle OP-Indikationen zur Myomtherapie, die vor der UPA-Einführung aufgelistet wurden, zukünftig erhebliche Veränderungen erfahren werden.

„Blick über den Zaun“ für die gynäkologische Praxis

Die kanadischen Leitlinien zur Myom-Therapie von 2015 sind besonders für die gynäkologische Praxis in Deutschland relevant. Sie bieten eine gute Übersicht für den behandelnden Arzt; die Vorgehensweise ist vereinfacht dargestellt und wurde wie folgt modifiziert:

- Bei asymptomatischen Uterus-Myomen reicht eine klinische Beobachtung im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen. Bei Symptomen wird zwischenprä- und postmenopausal unterschieden.

Treten z. B. bei einem Myom-Befund nach der Menopause vaginalblutungen auf, werden Abrasio und Hysteroskopie zur histologischen Klärung als ausreichend erachtet.

- Bei prämenopausalen Frauen mit Myom-Befunden ist der Uteruserhalt das primäre Ziel. Als erste therapeutische Intervention wird UPA aufgeführt. Je nach individueller Indikation werden anschließend alle bekannten operativen Maßnahmen durchgeführt.

Diese Leitlinien wurden von vier verantwortlichen Autoren sowie drei Beratern erstellt, die eine klar formulierte Leitlinie hervorgebracht haben ohne kritische Betrachtung und Einsprüche anderer angrenzender Fachgesellschaften. Als primäres Ziel wird das Verständnis für die Pathophysiologie und Prävalenz der Myomtherapie genannt und im Weiteren evidente Therapiemodalitäten aufgeführt. Dabei wird stets auf die zu überprüfende individuelle Risiko-Nutzen-Relation verwiesen.

Die kanadischen Autoren betonen, dass der Fokus auf die Wahl der individuell-richtigen Therapie gelegt werden sollte, um eine Symptombeseitigung sowie eine Erhöhung der Lebensqualität ähnlich der gesunder Frauen zu erreichen. Die Myom-Prävalenz liegt bis zum 50. Lebensjahr bei etwa 70–80 %. In einer HE-Studie wurden bei 77 % der Betroffenen Myome diagnostiziert. Dazu wurde eine Studie mit 21.000 Frauen aus acht Ländern aufgeführt. Myom-Symptome belasteten zu 43 % das Sexualleben, 28 % den berufli-

chen und 27 % den familiären/ Partner-Bereich.

In Kanada hat 1 von 4 Frauen über > 45 Jahre eine HE, davon ein Drittel mit Myom-Indikation. Bei Myom-Operationen ist zu 0,26 % ein Sarkom zu erwarten, wobei in der Subgruppe mit schnell wachsendem Myom ebenfalls 0,27 % Sarkom-Befunde gestellt wurden. Daher sollte, den kanadischen Autoren zufolge, ein prämenopausales, schnell wachsendes Myom nicht vorschnell als Sarkom-Prädiktor gewertet werden, um eine Verunsicherung aller Beteiligten, vor allem der Patientinnen, zu vermeiden. Bei der präoperativen Aufklärung über die Häufigkeit von Sarkomen sollte die Relation von 1 zu 400 angegeben werden.

Bei einer geplanten Schwangerschaft stellen mögliche Myom-Komplikationen keine Indikation zu Myom-Interventionen dar. Erst das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen, die mit einem Myom-Befund korrelieren, rechtfertigen operative Eingriffe.

Wird in der Schwangerschaft ein Myom entdeckt, so ist eine konstante Überwachung ohne präventive Interventionen ausreichend. Gleiches gilt dabei für beschwerdefreie Myom-Patientinnen ohne Vorliegen einer Schwangerschaft 20–50 % der Myome sind symptomatisch und verlaufen primär mit Blutungsanomalien gefolgt von Anämien. Standardtherapie ist hierbei – genau wie in Deutschland – eine hormonelle Behandlung, wie z. B. mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH). Als Myom-Therapie sollte die Gabe von

| Prämenopausale Myom-Symptome bei abgeschlossener Familienplanung | | |
|--|---|--|
| 1. 5 mg UPA/3 Monate für 2 Zyklen mit 2 Monaten Zwischenpause | | |
| 2. Anschließend Kontrolle der Myom-Größe: reduziert | | |
| Über 50 % | 25–50 % | Weniger (bei ca. 20 %) |
| Beobachtung bis erneutes Auftreten von Symptomen | Wiederholung der UPA-Gabe für 2 x 3 Monate | Nächste vaginale Blutung abwarten |
| UPA bei Symptom-Rezidiv | Beoachtung bis erneutes Auftreten von Symptomen | Wiederholte Gabe von UPA für 2x 3 Monate |

Abb. 1: Vereinfachter Therapiealgorithmus bei symptomatischen Myomen prämenopausal



GnRH jedoch zukünftig besser evaluiert werden.

GB-Leitlinien im Vergleich

In Großbritannien wurden 2014 multidisziplinäre Leitlinien zur Therapie von Uterus-Myomen erstellt. Bei allen Myom-Patientinnen, die unter Blutungen oder Schmerzen und Druck im Abdominalbereich leiden, soll das Eisendefizit ausgeglichen werden. Die Autoren weisen auf keine wesentlichen Behandlungserfolge mit UPA hin; eine histologische Untersuchung bei unklarem Endometriumbefund wird als selbstverständlich angenommen. Den Leitlinien zufolge sollen bei Vorliegen größerer Myom-Befunde Antifibrinolytika und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) zur Symptominderung eingesetzt werden. Um die Fertilität der Betroffenen zu erhalten wird dennoch eine nicht-hormonelle Therapie empfohlen. Warum nicht UPA einsetzen und nach der zweiten spontanen Menstruation gezielt die Schwangerschaft anstreben? Im Hinblick auf die Gabe von GnRH-Agonisten wird eine reduzierte Lebensqualität, bedingt durch erstmalig auftretende klimak-

terische Beschwerden, ebenfalls nicht explizit erwähnt. Gabe und Wirkung von UPA wird in der 2014er Leitlinie vernachlässigt, obwohl das Medikament bereits zwei Jahre zuvor zugelassen und seine Wirkung in mehreren Studien eindeutig belegt wurde.

DGGG-Leitlinien zur HE bei benignen Erkrankungen erweitern

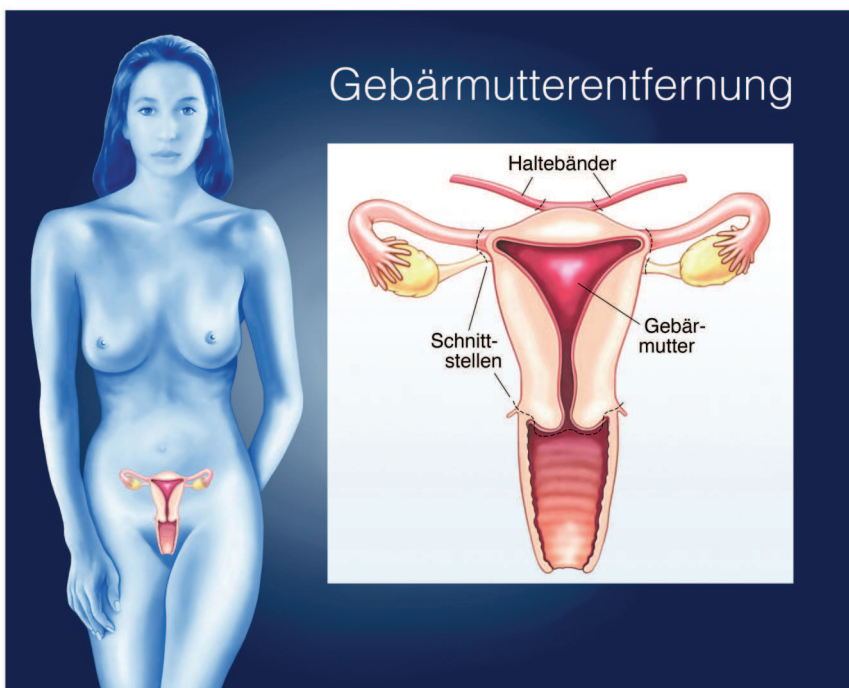
Noch vor 100 Jahren war die HE auf Grund der sehr hohen Mortalität in Folge der OP nur bei sehr strenger Indikation berechtigt. Mit der Einführung hormoneller Therapien wurden Blutungsprobleme und Dysmenorrhoe als HE-Indikation seltener; Myom-Indikationen blieben jedoch relevant.

Die Entwicklung und Zulassung von UPA hat alles verändert. Prämenopausale Frauen hinterfragen heute eine geplante HE – auf Grund eines Myombefundes – kritischer als noch vor einigen Jahren; vor allem, wenn sie darüber aufgeklärt wurden, dass sich Myome spontan rückbilden und in Folge dessen die Beschwerden deutlich gemindert werden können.

Die S3-Leitlinie berücksichtigt die Veränderungen der ovariellen Durchblutung nach einer HE und deren Auswirkungen auf die Ovarialfunktion nur unzureichend.

Bei einer weltweiten Sectiofrequenz von $\geq 30\%$ ist eine OP bzw. ein Bauchschnitt bei einer HE keine Seltenheit mehr. In der Leitlinie werden Interventionen ohne Bauchschnitt hervorgehoben, ohne auf evt. verlängerte Narkosedauern und Probleme durch erhöhten Intraabdominaldruck einzugehen. Im Vergleich dazu treten bei einer Sectio kaum Narkoseprobleme bei immer besserer Lokalanästhesie und kurzen OP-Dauern auf.

In Bezug auf die Indikationen wird in der S3-Leitlinie betont, wie wichtig es ist, die individuell richtige Behandlung zu wählen, wobei der aktuellen Lebenssituation der Frau ein hoher Stellenwert zukommt. Das ist besonders für prämenopausale Frauen von Interesse da nach dem 40. Lebensjahr die häufigsten HE-Indikationen auf Grund eines Myoms gestellt werden. Die S3 verweist darauf, dass 2013 die HE aus der Qualitätssicherung ausgeschlossen wurde, da die Qualitätsziele erreicht seien. Aus endokrinologischer Sicht erhöht sich bei einer Organentfernung das Risiko für neurodegenerative Erkrankungen um mehr als 50%. In Deutschland leiden insgesamt 1,2 Millionen Menschen an Demenz und 0,4 Millionen an Parkinson. Eine HE sollte in Zukunft nur bei strenger Indikation durchgeführt werden, um neurodegenerative Erkrankungsfolgen weitestgehend zu vermeiden. Somit ist die Qualitätserfassung von HE-Indikationen wichtiger denn je. Eine Pilot-Studie bei Frauen mit akutem Apoplex-Ereignis zeigte, je kürzer die fertile Phase, desto höher das Schlaganfall-Risiko (bis Faktor 2). Wenn 50% der HE-Indikationen Myom-basierend sind, ist das noch zuviel. Nur 2% der HE werden vor dem 35. Lebensjahr durchgeführt.





Bei „rasch“ wachsenden Leiomyomen handelt es sich zu 0,5 % um Sarkome nach S3.

Das Risiko für Uterussarkom bzw. Leiomyosarkom wird mit 2–3 je 1000 angegeben. Laut der S3-Leitlinie wird ein nicht erwarteter maligner Uterusbefund mit 1 zu 350 angegeben. Es erfolgt keinerlei Differenzierung zwischen dem Myombefund und einer evt. daraus resultierenden malignen Krebserkrankung. Myombefund angenommen und um Krebs handelte es sich. Ausländische Leitlinien diskutieren diesen Aspekt eindeutiger, um die Ängste der betroffenen Patientinnen zu verringern.

Vorsicht vor Pathologisierung von Myom-Befunden

Myome haben in der fertilen Phase eine hohe Inzidenz – kumulativ bis zur Menopause sind 2 von 3 Frauen betroffen. Das Auftreten von Myomen stellt mehr die Regel als die Ausnahme dar. Treten Blutungsanomalien und Schmerzen im Abdominalbereich bzw. Rücken einschließlich Dyspareunie auf, sollte primär mit einer Hormontherapie begonnen werden. Seit 2012 steht UPA als selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator in der gynäkologischen Praxis zur Verfügung.

Zur Myom-Diagnostik reichen häufig bimanuelle Palpation und Sonographie aus, da UPA bereits innerhalb weniger Wochen zu einer deutlichen Volumenreduktion führt. Falls nicht, werden je nach Lokalisation des Myoms MRT, CT, Pelviskopie oder HE notwendig. Die betroffenen Patientinnen sollen so möglichst wenig verunsichert werden. Im Rahmen der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung werden Myome zufällig entdeckt, da die Patientinnen meist beschwerdefrei sind. Eine Pathologisierung sollte nicht erfolgen; der Ausschluss von Zervix- und Corpus-Ca mit typischen Symptomen und Risikofaktoren ist dabei

selbstverständlich. Die Patientinnen sollten – bezüglich einer Schwangerschaft – über das Myomwachstum aufgeklärt werden. Erfahrungsberichte zweier Hochschulambulanzen und Kreißsäle (jeweils ca. 2400 Geburten pro Jahr) zeigen, dass die Schwangerschaften nach vorheriger Myomentfernung in der Regel problemlos verlaufen. Außerdem werden bei einer Sectio häufig Myombefunde gestellt, die bei vorheriger gynäkologischer Untersuchung unentdeckt blieben. Sehr große Myome können die Sectio erschweren, bilden sich jedoch post partum schnell zurück.

Es wurde zunehmend beobachtet, dass betroffene Patientinnen nach einer erfolgreichen Myomentfernung eher zu einer Sectio tendieren, unabhängig von der Lokalisation des Myoms und des vorliegenden Rupturrisikos. Eine andere Situation liegt vor bei wiederholtem Abort-Ereignis und Frühgeburtlichkeit bei dazu passender Myom-Lokalisation-/Größe.

Der Eintritt der Menopause bleibt schwer vorherzusagen

Trotz aller wissenschaftlicher Erkenntnisse und medizinischer Fortschritte ist es immer noch sehr schwer das Eintreten der Menopause sicher vorherzusagen. Es gibt keinerlei biochemischen Parameter, der eine zu erwartende Menopause eindeutig bestimmt. Das Antimüller-Hormon determiniert die Anzahl der reifen Tertiärfollikel und wird auf Grund dessen in der Kindersprechstunde eingesetzt. Es bedarf weiterer intensiver Forschung um speziell diese Problematik voranzutreiben. Bis dahin ist der behandelnde Arzt gefordert, typische Hormonmangel-Symptome sowie Zyklusveränderungen ihrer Patientinnen als Anhaltspunkt für eine bevorstehende Menopause anzunehmen. Die Betroffenen sollten darüber aufgeklärt werden. Auch die Tatsache, dass es auf Grund der verringerten Ovarialfunk-

tion zu einer Myomrückbildung kommt, sollte den Patientinnen mitgeteilt werden. UPA kann dazu beitragen, diesen Übergang zur vollständigen Involution des Myoms zu erleichtern und die Symptome abzumildern.

UPA erfüllt die heutigen Therapieanforderungen in vollem Umfang, da der Wirkstoff direkt an die Myomzelle bindet und so die Apoptose aktiviert – ohne dabei die ovarielle Östrogenversorgung zu beeinflussen. Anfänglich herrschte jedoch Verunsicherung, da über den Zeitraum der UPA-Einnahme endometriale Veränderungen beobachtet wurden, die jedoch reversibel waren. Das ist als gutartig einzustufen bei Rückbildung mit Wiedereinsetzen der Menstruation. Damit wurden erst wiederholte UPA-Anwendungen von der Europäischen Arzneimittel-Zulassungs-Behörde zugelassen.

UPA verändert die Auswahl der OP-Verfahren

Eine belgische Arbeitsgruppe hat aktuelle chirurgische Methoden zur Behandlung von Myomen verglichen und in einem Review zusammenfassend dargestellt [10]. Myome, die kleiner als 10 cm sind, sollten demzufolge laparoskopisch behandelt werden, wobei nicht mehr als drei Myome intramural lokalisiert sein sollten.

Ab 3–5 cm großen intramural gelegenen Myomen, die das Cavum deformieren, ist davon auszugehen, dass die Fertilität der Patientin beeinträchtigt ist. Submuköse Myome bis 5 cm können hysteroskopisch entfernt werden. Das betrifft z. T. auch intramural lokalisierte Myome.

Myome bis etwa 3 cm Durchmesser können mittels pelviskopisch assistierter HE entfernt werden. In allen anderen Fällen wird die primäre Laparotomie empfohlen. Es ist zu beachten, dass durch die Gabe von UPA eine Verringerung des Myomvolumens erreicht und so o. g. Verfahren ermöglicht werden können.



Die Zulassung von UPA zielte u. a. darauf ab, weniger invasive Eingriffe vornehmen zu können bzw. ganz auf eine Operation zu verzichten. In 90 % der Fälle kann der Blutverlust minimal gehalten und sollte als primäres Ziel verfolgt werden. Wird UPA präoperativ für 1–2 Zyklen jeweils über drei Monate gegeben, können myombedingte Anämien deutlich verringert werden. Ein hoher Blutverlust beeinträchtigt verständlicherweise die Lebensqualität der Betroffenen und stellt eine ähnlich hohe Belastung wie myombedingte Beschwerden dar.

Ob bei kleinen Myomen auf eine präoperative UPA-Behandlung verzichtet werden sollte, bedarf guter Überlegung. Schwierig wird es bei aufgetretenen Komplikationen und die Patientin klagt: bei noch kleinerem Myom-Befund wäre das Risiko nicht eingetreten oder hätte keine OP-Indikation bestanden.

UPA-Algorithmus – altersabhängig

In einer Übersichtsarbeit von 2015 wurde folgender Therapiealgorithmus vorgestellt, der zwischen Frauen unter und über 40 Jahre unterscheidet. Bei Frauen (≤ 40 Jahre) mit symptomatischen Myomen, die das Cavum tangieren und so möglicherweise die Fertilität reduzieren, bewirken zwei vorausgehende UPA-Zyklen für jeweils drei Monate eine erleichterte hysteroskopische Myomentfernung (< 3 cm Durchmesser). Es wird empfohlen, größere Myome ebenfalls mit o. g. UPA-Schema zu behandeln – jedoch nach einer induzierten Menstruation mit 10 mg NETA über eine Dauer von 10 Tagen. Dabei ist zu beachten, dass vor jeder UPA-Therapie eine Schwangerschaft sicher auszuschließen ist.

Haben nach der UPA-Einnahme die Rest-Myome keinen Bezug mehr zum Cavum, so ist die zuvor gestellte OP-Indikation nochmalig zu über-

prüfen. Ist ein operativer Eingriff nicht mehr notwendig, so sollte bei vorhandenem Kinderwunsch dieser gezielt angestrebt werden – evt. mittels assistiert-reproduktiver Techniken.

Hat sich das Myomvolumen nach zwei UPA-Zyklen um weniger als 50 % verringert, sollte mit der Patientin über eine Verlängerung der Behandlung gesprochen werden (additiv zwei Zyklen), um weitere operative Eingriffe möglichst weniger invasiv durchführen zu können. Dazu können PEARL-Erfolge aufgeführt werden.

Frauen (> 40 Jahre) mit symptomatischen Myomen sind mehrheitlich prämenopausal, sodass eine Langzeit-Intervall-Therapie (LIT) mit UPA empfohlen wird. Bei einer Volumenreduktion von 25–50 % wird eine Wiederholung der UPA-Einnahme für zwei weitere Zyklen vorgeschlagen. Optional kann auch eine Symptomverschlechterung (z. B. wieder einsetzende stärkere Blutungen) abgewartet und anschließend mit der UPA-Gabe erneut gestartet werden. Die Ausnahme stellen persistierende starke Blutungen dar, die bei etwa 1 % der Patientinnen auftreten und schnell operativ behandelt werden müssen – nicht zuletzt wegen der eindeutigen histologischen Abklärung.

UPA ist sowohl präoperativ-adjutant als auch zur Myom-Therapie ohne chirurgisch-notwendigen Eingriff bei zu erwartender Menopause einsetzbar.

UPA-Dosis und Einnahmedauer exakt einhalten

Sowohl die Dosierung von 5 mg UPA als auch Therapiedauer bzw. -intervall sind trotz Individualität der Patientinnen unbedingt einzuhalten. Die bisherigen Daten der PEARL-IV-Studie lassen einen bestmöglichen Therapieerfolg erwarten [11]. Initial wird mit zwei UPA-Zyklen für jeweils

drei Monate begonnen, wobei dazwischen eine Einnahmepause von zwei Monaten eingelegt wird. Danach erfolgt die Myom-Kontrolle und es kann bezüglich weiterer Myombeschwerden abgewartet werden. Nach den PEARL-Daten sinkt der PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart)-Score bereits signifikant vom 1. auf den 2. Therapiezyklus. Die Blutungsstärke erreicht bereits nach der 1. Menstruation, nach Vollendung des 2. Therapiezyklus, das Niveau gesunder Frauen.

Mit o. g. Score wurden Daten zur 1. Menstruation an den Tagen 1–8 nach dem jeweiligem UPA-Zyklus erfasst. Score-Werte über 100 wurden als Hypermenorrhoe definiert, welche in ausgeprägter Form im Mittel bei 224 Punkten lag. Bereits nach dem ersten UPA-Zyklus sank der Score auf 112 und nach dem zweiten UPA-Zyklus auf 92. Nach dem 4. UPA-Zyklus konnten sogar Score-Werte von 77 erreicht werden, was in etwa dem einer gesunden Patientin (Score = 75) entspricht.

Von großem Interesse war ebenfalls der Verlauf der Myom-Rückbildung. Nach zwei UPA-Zyklen reduzierte sich das Myom-Volumen um die Hälfte, nach dem vierten Zyklus sogar um zwei Drittel. Dieser Effekt konnte über mehr als drei Monate konstant beobachtet werden. Myombedingte Schmerzen wurden mit Hilfe einer visuellen Analog-Skala (VAS) von 0 (kein Schmerz) bis 100 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) eingeteilt.

Vor UPA-Therapiebeginn wurden im Median die Schmerzen mit einem Score von 39 von den Betroffenen eingestuft. Bereits mit Beendigung des 1. UPA-Zyklus wurden Schmerzen nur noch mit einem Median von 6 angegeben. Wichtig ist es, die Patientinnen darüber aufzuklären, dass in der zweiten Monatspause wieder Schmerzen auftreten können, aber deutlich schwächer. In den zweimonatigen Folgepausen waren die

Schmerzen auf einen Score von 10 - 15 reduziert im Vergleich zum Therapiestart (Score = 39).

Die beiden ersten UPA-Zyklen werden von den Frauen als sehr erfolgreich erlebt. Mit dem sog. medianen HRQoL-Score wurde die Lebensqualität der Betroffenen abgeschätzt. Patientinnen mit symptomatischen Myomen lagen mit einem Score von 57 deutlich unter dem von gesunden Frauen (Score = 86), konnten aber nach dem ersten UPA-Zyklus auf das gleiche Niveau erhöht werden. Dieser Wert konnte über insgesamt vier UPA-Zyklen und einem anschließenden Follow-up von drei Monaten konstant gehalten werden. In der zweiten und den folgenden UPA-Pausen sinkt der QoL-Score maximal auf 77. Es scheint von Vorteil zu sein, die UPA-Einnahme über mindestens zwei Zyklen fortzusetzen, um einen maximalen Behandlungserfolg und eine verbesserte Lebensqualität der Patientinnen zu erreichen [10,11].

Hierzu wurden folgende Kriterien erfasst: Besorgnis, Aktivität, Energie/Stimmung, Selbstbestimmung, Selbstbewusstsein und sexuelle Aktivität.

UPA-Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der UPA-Behandlung waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen (< 10 %) im ersten Zyklus, welche in den Folgemonaten seltener auftraten [11].

Allgemeine Nebenwirkungen unter 5 mg UPA traten in den jeweiligen Zyklen 1-4 zu 44 %, 27 %, 17 % bzw. 24 % auf. Die Häufigkeit bei UPA-bedingten Nebenwirkungen liegen entsprechend der vier Zyklen bei 20 %, 13 %, 5 % und 6 % und wurden insgesamt von mild bis moderat eingestuft. 3 % der Betroffenen klagten initial über Brustschmerzen (Mastalgie), welche im vierten UPA-Zyklus auf unter 1 % gesunken sind.

Eine weiterer wichtiger Aspekt bei einer erfolgreichen Myomtherapie ist die sog. Compliance, d. h. die Kooperation der Patientin. Ein Viertel der Betroffenen brachen die UPA-Therapie aus den verschiedensten Gründen ab (n = 114). Davon gab ein Drittel (n = 32) UPA-Nebenwirkungen an, von denen zwei Drittel (n = 21) tatsächlich UPA-bedingt waren (Menorrhagie, Depression, spontane Myom-Expulsion sowie Abdominal-/Rücken-Schmerzen). In Bezug zur hormonellen Situation ist abschließend zu betonen, dass sich die E2-Spiegel durch die UPA-Therapie nicht auf postmenopausale Werte erniedrigt wurden und in Folge dessen keine Nachteile für die Knochendichte – im Gegensatz zur Gabe von GnRH – auftraten.

„Choosing Wisely“ gilt auch für die Myom-Therapie

Die 2011 gestartete „Choosing Wisely“ Initiative hat sich zum Ziel gesetzt, einer Über- bzw. Unterversorgung in der Medizin entgegenzuwirken, d. h. Leistungen mit hohem Nutzen und geringem Risiko zu etablieren [12]. Besteht in einer klinischen Disziplin eine Überversorgung, so wird eine Top 5-Liste erstellt mit fünf medizinischen Maßnahmen, die unter Einbezug der aktuellen Literatur ausführlich diskutiert werden sollten. Seit 2013 wird diese neue Initiative in Deutschland rege diskutiert [13] und erhielt den Beinamen „Gemeinsam klug entscheiden“. Bei Vorliegen eines Myoms sollte eine primäre Behandlung mit UPA zukünftig in den Fokus rücken und im Sinne der o.g. Vereinigung einen Wandel in der gynäkologischen Praxis erfahren.

Alle Literaturstellen finden Sie online unter www.gyne.de

Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass die Häufigkeit von Myomen im fertilen Alter stetig zunimmt. Treten Beschwerden und klinische Probleme auf, sind die heutigen Therapieindikationen geändert zu bewerten. Durch die Einführung von UPA 2012 sind neue zusätzliche Aspekte zu berücksichtigen, die sehr schwer in einem schematischen Therapiealgorithmus darstellbar sind.

Die folgende Einteilung soll eine kleine Orientierung geben:

- Bei Frauen bis 40 Jahre ist das primäre Ziel, durch präoperative UPA-Einnahme, die Patientin möglichst wenig invasiv zu behandeln.
- Bei Betroffenen > 40 Jahre bzw. bei Patientinnen, die kurz vor der Menopause stehen, kann durch eine wiederholte Behandlung mit UPA sogar auf operative Interventionen verzichtet werden. Bekanntlich kommt es ab der Menopause zur sog. „Spontanheilung“.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dipl. Psych.
J. Matthias Wenderlein
Universität Ulm
Eyth-Straße 14
89075 Ulm
E-Mail: wenderlein@gmx.de

Prof. Dr. med. Dipl.
Psych. J. Matthias
Wenderlein

