

Moderne Myomtherapie

Diagnostik und Therapie

Uterusmyome sind die häufigste gutartige Erkrankung der Frau im gebärfähigen Alter. Im Folgenden werden Pfeiler der Diagnostik sowie der medikamentösen, chirurgischen und nicht invasiven Therapie mit deren Indikation vorgestellt.

KATRIN BREITLING, TOBIAS FELIX, MARKUS EBERHARD

Die Prävalenzrate für Uterusmyome beträgt etwa 70% für eine Frau. 30 bis 40% der Betroffenen entwickeln Beschwerden, die meisten Frauen sind asymptomatisch. Risikofaktoren sind ethnische Zugehörigkeit, frühe Menarche, späte und insgesamt abnehmende Anzahl der Schwangerschaften, Kaffee- und Alkoholkonsum, genetische Faktoren sowie Erkrankungen wie Hypertonie und Übergewicht (1).

Pathomechanismen und Symptome

Der Entstehungs- und Wachstumsmechanismus von Uterusmyomen ist noch nicht vollständig geklärt. Sie entwickeln sich durch monoklonale Proliferation einzelner Muskelzellen und bestehen aus extrazellulärer Matrix mit Kollagenen, Fibronectin und Proteoglykanen (1). Sie enthalten Östrogen- und Progesteronrezeptoren, welche die Wirkungsweise medikamentöser Therapien erklären. Genveränderungen, verschiedene Signalwege (PI3K/AKT/mTOR-Pathway), Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factor-A und transforming growth factor) und Hochregulierung von Typ-I- und Typ-III-Kollagenen sowie Interleukin-8 sind in die Pathogenese involviert (1).

Die Symptome variieren je nach Lokalisation, Grösse und Anzahl der Myome. Blutungsstörungen, Schmerzen, Dysmenorrhö, Fertilitätsstörungen und Schwangerschaftskomplikationen können die Folge sein (2). Mit über 40% stellt die Hypermenorrhö das Haupt-

symptom dar. Dysmenorrhö (ca. 28%) und Unterbauchschmerzen (ca. 15%) sind etwas seltener. Kombinationen der Beschwerden sind häufig und nehmen zu mit Anzahl und Grösse der Myome. Das Lebensalter der Frauen hat keinen signifikanten Einfluss auf die Symptomatik (3, 4). Nach Fertilitätstherapie erhalten Frauen mit einem Uterus myomatosus häufiger eine Sectio caesarea (62%) im Vergleich zu gesunden Frauen (28%). Myome beeinflussen die Schwangerschaftsrate sowohl bei intramuralen, aber vor allem bei submukösen Myomen. Subseröse Myome haben keinen Einfluss auf die Fertilität.

Diagnostik

Das Ausmass der Symptome und Befunde können differenzieren. Die FIGO-Klassifikation für Blutungsstörungen (PALM-COIN) unterscheidet zwischen funktionellen und organisch bedingter Blutungsstörung. Die FIGO-Klassifikation der Myome erlaubt eine reproduzierbare Beschreibung der Befunde (3). Durch Einsatz dieser Klassifikation ist eine reproduzierbare Beschreibung des detaillierten Befunds gewährleistet (Tabelle 1). Die Myomdiagnose ergibt sich im Wesentlichen aus der Anamnese und der gynäkologischen bimanuellen Palpation. Typischerweise tastet man eine mobile Raumforderung. Bei Blutungsstörungen oder auffälligem Palpationsbefund ist der Ultraschall (vaginal und abdominal) der Goldstandard. Diese Untersuchung ist kostengünstig und gut verfügbar. Sie bestätigt häufig die Verdachtsdiagnose eines Uterus myomatosus. Eine Hydrosonografie kann submuköse Myome gut detektieren. Können sonografisch intrakavitäre Myome von Endometriumpolypen nicht differenziert werden, ist eine Hysteroskopie angezeigt (4). Hier kann diagnostisch und wenn nötig therapeutisch vorgegangen werden. Bei Blutungsstörungen soll endometriales Gewebe gewonnen werden, um eine Endometriumphathologie auszuschliessen.

Die Computertomografie hat einen geringen Stellenwert in der Myomdiagnostik. Die Magnetresonanztomografie (MRT) kann Informationen zur Myom-

Merkmale

- **Die laparoskopische Myomektomie** oder laparoskopische Hysterektomie zeigt klare Vorteile gegenüber der Operation via Laparotomie.
- **Die hysteroskopische Resektion** von submukösen Myomen verbessert das reproduktive Outcome.
- **Die Behandlungsoptionen** - medikamentös, chirurgisch oder alternativ nicht chirurgisch - sollen aufgrund der Symptomatik und reproduktiven Ziele individuell diskutiert werden.
- **Die chirurgische Therapie** ist die definitive Therapie. Die Behandlung der Myome kann aber mit einer medikamentösen Therapie aufgeschoben werden.

Tabelle 1:

FIGO-Klassifikation der Myome (PALM-COEIN)

modifiziert nach Munro MG et al.: Gynaecol Obstet 113 (2011) (3)



SM = submukös	0	gestielt, ins Cavum uteri reichend
	1	< 50% intramural
	2	> 50% intramural
O = andere	3	100% intramural, Kontakt zum Endometrium
	4	intramural
	5	subserös > 50% intramural
	6	subserös < 50% intramural
	7	subserös gestielt, in die Peritonealhöhle reichend
	8	sonstige

Hybridmyome reichen vom Endometrium bis zur Serosa. Die Leiomyome werden mit zwei Nummern separat aufgelistet, getrennt durch einen Bindestrich. Die erste Nummer bezieht sich auf das Endometrium, die zweite Nummer auf die Serosa.

Tabelle 2:

Untersuchungen zur frühzeitigen Diagnose von Myomen

modifiziert nach Römer T et al.: Frauenarzt; 2017: 497-503

Anamnese	bei jeder Konsultation
Palpation (bimanuell)	bei Beschwerden und jeder Konsultation
Ultraschall	bei Blutungsstörungen oder Tastbefund
MRT	bei speziellen Fragestellungen, wenn keine abschliessende Beurteilung sonografisch möglich ist (Adenomyosis uteri, Leiomyosarkom, Therapierelevanz)
Hb, Hk, Ferritin	bei Blutungsstörungen

grösse, Vaskularisation und den Bezug der Myome zu Endometrium, Serosa und normalem Myometrium liefern (5). Sinnvoll ist die MRT-Untersuchung für Patientinnen, die einer minimalinvasiven Operation unterzogen werden zur Planung des Vorgehens und der Trokarplatzierung. Beim Vergleich der diagnostischen Methoden ist die Sensitivität zur Detektion der Myome für die MRT am höchsten. Submuköse Tumoren werden damit am besten erkannt (100% Sensitivität, 91% Spezifität). Sensitivität und Spezifität für die Sonografie betragen 83% und 90%, für die Hysteroskopie 82% und 87% (10). Problematisch ist die Differenzierung zwischen Uterusmyomen und Uterussarkomen. Kugelige, schnell wachsende Raumforderungen mit inhomogenen, echoreichen und echoarmen sowie stark vaskularisierten Arealen können sonografisch Hinweise auf das Vorliegen von Uterussarkomen liefern. Das MRT kann die Diagnose eines Sarkoms weder bestätigen noch ausschliessen (6). Die Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Sarkomen sind in der MRT am höchsten. Nur 54% der Leiomyosarkome werden präoperativ diagnostiziert. Das MRT hat hier die grösste Sensitivität und Spezifität.

Leiden Betroffene unter Blutungsstörungen, sind Blutbild- und Ferritinbestimmungen (Hämoglobin,

Hämatokrit) empfehlenswert, da myombedingte sekundäre Anämien oft unterschätzt werden. Eine Nierensonografie ist wichtig, um vor allem bei grossen intraligamentären Myomen eine Harnabflussstörung auszuschliessen. Diagnostische Untersuchungen sind in der *Tabelle 2* zusammengefasst.

Medikamentöse Therapie

Der subjektive Leidensdruck der Patientin ist entscheidend für die Indikation zur Therapie, vor allem bei Blutungsstörungen, Unterbauchschmerzen und anderen myombedingten Beschwerden. Nicht hormonelle Behandlungen wie die Anwendung *nicht steroidaler Antirheumatika (NSAR) und Tranhexamsäure* reduzieren Schmerzen beziehungsweise den uterinen Blutverlust, beeinflussen jedoch nicht die Grösse der Myome (*Tabelle 3*) (1).

Hormonelle Therapien, die sowohl die Myomgrösse als auch den Blutverlust effektiv reduzieren, sind *Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Agonisten* und *selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM)*. GnRH-Agonisten hemmen bei längerfristiger Applikation die Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse (7). Damit senken sie den Östrogen- und Androgenspiegel. Die Östrogenrezeptoren der Myome werden vermindert stimuliert und sie nehmen an Grösse ab. Nebenwirkungen sind klimakterische Beschwerden mit Hitzewallungen, vaginaler Trockenheit, Stimmungsschwankungen und Osteopenie (7). Die Anwendung ist daher zeitlich limitiert. Die SPRM binden an den Progesteronrezeptor und weisen, je nach Substanz, agonistische wie auch antagonistische Eigenschaften auf (7).

Ulipristalacetat ist ein oral wirksamer, synthetischer selektiver Progesteronrezeptor-Modulator mit steroidal Struktur. Er ist gekennzeichnet durch einen gewebespezifischen partiellen Progesteron-antagonistischen Effekt. Damit wirkt Ulipristalacetat direkt auf Myome und verringert deren Grösse durch Apoptose und Hemmung der Zellproliferation. Die

Tabelle 3:

Medikamentöse Therapie der Leiomyome

Wirkstoff	Anwendung	Bemerkung
NSAR z.B. Diclofenac	75 mg Tbl. 2 x/Tag bei Bedarf	bei Dauertherapie Magenschutz
Tranhexamsäure	Tag 1 der Mens 4 x 1 g, Tag 2 und 3 der Mens 3 x 1 g	reduziert Blutungsmenge perimenstruell
Ulipristalacetat	5 mg Tbl. 1 x/Tag ohne Pause	präoperativ für 3 Monate; Intervallbehandlung: 3-monatige Behandlungszyklen, danach 1 Monat Pause (bis zu 4 Zyklen möglich)
Mifepriston	50 mg Tbl. 1 x/Woche	off label use (8)
Levonorgestrel (Mirena®)	Gestagen abgebendes Intrauterinsystem über 5 Jahre	Abgabe von 20 µg Levonorgestrel/24 h

häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen, Endometriumhyperplasie und Hitzewallungen. Bei fast 80% der Anwenderinnen führt die Einnahme zur Amenorrhö, welche von den Frauen als wünschenswertes Ergebnis betrachtet wird (7). Die Behandlung mit Ulipristalacetat kann sowohl präoperativ als auch zur Erhaltungstherapie erfolgen. Zudem kann das Ansprechen auf die Therapie mit einer Grössenreduktion der Myome Hinweise auf deren Dignität geben.

Mifepriston ist ein Progesteron-Rezeptor-Antagonist, der zur Durchführung eines medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs in der Schweiz zugelassen ist. Vonseiten des Wirkungsprofils könnte Mifepriston auch bei uterinen Myomen eingesetzt werden (8). Dabei handelt es sich um einen off label use, der mit der Patientin individuell diskutiert werden muss. Unerwünschte Wirkungen wie Uteruskontraktionen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen können auftreten und die Anwendung limitieren (Tabelle 3). Der selektive Östrogenrezeptormodulator *Ormeloxin*, in Indien eingesetzt seit den 1990er-Jahren als nicht hormonales, nicht steroidales orales Kontrazeptivum zur Geburtenkontrolle, kann in Kombination mit einer *kombinierten Pille (Ethinylestradiol und Desogestrel)* zweimal wöchentlich angewendet werden. Die Rate abnormer vaginaler Blutungen ist unter der Einnahme vom Ormeloxin zwar reduziert, jedoch nicht das Myomvolumen. Die Anwendung eines *Levonorgestrel-haltigen IUD (Mirena®)* zeigt nicht nur eine signifikante Reduktion des Blutverlustes, sondern auch eine Reduktion der Myomgrösse.

Chirurgische Therapie

Gemäss FIGO-Klassifikation werden Myome in 8 Kategorien gegliedert (Tabelle 1) (3). Submuköse Myome im Speziellen werden von der European Society for Hysteroscopy (ESH) in 3 Typen eingeteilt, je nach Tiefe der intramuralen Ausbreitung. Deformierung des Kavums, chronische Entzündungsreaktionen, abnorme uterine Blutungen, Obstruktion oder Beeinträchtigung der Tubenmotilität infolge submuköser

Myome können Ursache von Fertilitätsstörungen sein.

Eine Therapie ist daher immer dann angezeigt, wenn neben Blutungs- auch Fertilitätsstörungen bestehen. Implantations- und Schwangerschaftsraten können durch eine Myomentfernung verbessert werden. Therapie der Wahl ist daher in der Regel die minimal-invasive *hysteroskopische Myomresektion*. Die hysteroskopische Resektion sollte in der ersten Zyklushälfte geplant werden. Zuvor müssen sowohl ein Infekt als auch ein Malignom ausgeschlossen sein (2). Das Komplikationsrisiko steigt mit der Grösse der zu resezierenden Myome und sollte daher ab einer Myomgrösse von 4 cm eher in zwei oder drei separaten Eingriffen geplant werden. Mit entsprechender Expertise sind typische Komplikationen wie Perforation und Einschwemmsyndrom jedoch gering.

Die Literatur zur Behandlung intramuraler Myome ist sehr heterogen. Eine Therapie ist angezeigt, wenn Blutungsstörungen die Lebensqualität der Frau beeinträchtigen. Inwieweit intramurale Myome die Fertilität beeinträchtigen, ist unklar. Kofaktoren wie das Lebensalter der Patientin sowie die Grösse und Lage der Myome müssen mitberücksichtigt werden.

Die Indikation zur operativen Therapie sollte mit der Patientin individuell beurteilt werden. Methode der Wahl ist die laparoskopische Operation. Bei Wunsch nach Fertilitätserhalt kann die *laparoskopische Myomenukleation* erfolgen. Myome bis zu 10 cm, je nach Lage und Situation bis zu 15 cm Grösse, können laparoskopisch enukleiert werden. Eine entsprechende Expertise des Operateurs und Erfahrung in laparoskopischer Nahttechnik sind dabei Grundvoraussetzungen (2).

Spezielle Verfahren wie das Clipping der Arteria uterina können während der laparoskopischen Myomenukleation den Blutverlust minimieren. Bei abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie zu empfehlen. Diese kann sowohl total als auch subtotal erfolgen. Ein Uterusgewicht von geschätzt 800 g bis 1000 g stellt nicht per se eine Kontraindikation zum laparoskopischen Verfahren dar. Eine vagi-

nale Hysterektomie bei grossem Uterus myomatosus ist in vaginaler Operationstechnik versierten Operateuren vorbehalten.

Ein aktuelles Thema stellt die *Morcellation des Uterus nach laparoskopischer Hysterektomie* oder des Myoms nach Myomektomie dar. 2014 warnte die U.S. Food and Drug Administration (FDA) vor der Durchführung der «Power-Morcellation» nach Hysterektomie und Myomektomie wegen des Risikos der Dissemination von malignen Zellen und somit Verschlechterung der Prognose.

Das Risiko für das Vorliegen eines präoperativ nicht entdeckten Sarkoms beträgt 1:350 bis 1:1000, je nach Herkunft der Daten (9, 12). Neben der präoperativen Diagnostik kann auch das Lebensalter der Patientin helfen, das Risiko für das Vorliegen eines Uterussarkoms abzuschätzen (1:1500 bis zum 40. Lebensjahr, 1:1100 zwischen dem 40 und 44. Lebensjahr) (6). Vor allem eine «Power-Morcellation» sollte vermieden und die Patientin über die vorhandenen Risiken aufgeklärt werden (12). Trotzdem überwiegen die Vorteile der laparoskopischen Operationen im Vergleich zur Laparotomie, welche mit einer erhöhten Morbidität einhergeht. Verschiedene Techniken wie die «In-Bag-Morcellation», die «vaginale Morcellation» oder die «Morcellation via Minilaparotomie» zur Vermeidung der Zellstreuung müssen weiter evaluiert werden.

Nicht invasive alternative Therapie

Eine Alternative zu medikamentösen wie auch operativen Methoden stellt die *Myomembolisation* dar. Sie führt zur Verkleinerung der Myome, Verbesserung des Blutungsmusters und zur Linderung Myomassoziierter Symptome. Diese Methode kann aber zu einer Schädigung des Endometriums und einer Verminderung der ovariellen Reserve führen. Schwangerschaftskomplikationen nach erfolgter Myomembolisation sind beschrieben.

Eine weitere Methode stellt die MR-gesteuerte, fokussierte *Ultraschalltherapie* dar. Diese Behandlung kombiniert zwei Technologien. Die Magnetresonanztomografie dient der Visualisierung der anatomischen Strukturen und ermöglicht das Monitoring der Gewebetemperatur während der Behandlung mittels Hochfrequenzultraschall. Das Ausmass der Gewebestruktur kann so in Echtzeit überwacht werden. Verwendung findet diese Methode auch bei der Behandlung maligner Tumoren der Brust, Prostata, Leber, Bauchspeicheldrüse und Niere.

Sowohl die Myomembolisation als auch die MR-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie sollte jedoch Patientinnen mit Kinderwunsch nicht empfohlen werden. Uterine Leiomyome teilen pathogene Faktoren

mit Adipositas und Hypertonie. Die Prävalenz für ein metabolisches Syndrom in der Gruppe der Frauen mit Uterus myomatosus ist höher. Als Risikofaktor kristallisiert sich dabei eine Hyperglykämie heraus. Ein Screening der Frauen mit Uterus myomatosus auf Stoffwechselstörungen im Sinne eines metabolischen Syndroms wäre somit sinnvoll. Insofern könnte zwar Frauen zur kohlenhydratreduzierten Kost geraten werden, das Volumen der Myome und deren Symptome bleiben davon unbeeinflusst. Ähnlich verhält es sich mit dem Einsatz komplementärmedizinischer Strategien. Symptome wie zum Beispiel Schmerzen können mit Akupunktur, Phytotherapie oder Homöopathie, kontrolliert werden; die Grösse der Myome wird dabei jedoch nicht vermindert (11). ■



Dr. med. Katrin Breitling



Dr. med. Tobias Felix



Dr. med. Markus Eberhard
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: markus.eberhard@spitäler-sh.ch

Frauenklinik
Spitäler Schaffhausen
8200 Schaffhausen

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Flyckt R et al.: Minimal invasive Myomektomy, Clin. Obstet. And Gynecol 2017; 60 (2): 252-272.
2. Fehr PM, Breitling K: Myome und Fertilitätsstörungen. Gynäkologie. 2010; 3: 12-15.
3. Munro MG, et al.: FIGO classification system (PALM-CO-EIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 3-13.
4. Parazzini F et al.: Pregnancy outcome and uterine fibroids. Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016; 34: 74-84.
5. Stewart EA: Clinical practice. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2015; 372: 1646-1655.
6. Wright JD et al.: Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation. JAMA. 2014; 312: 1253-1255.
7. www.swissmedinfo.ch
8. Kapu A et al.: Efficacy of Use of Long-Term, Low-Dose Mifepristone for the Treatment of Fibroids: J Obstet Gynaecol India. 2016; 66 (Suppl 1): 494-498.
9. FDA 2014: Laparoskopie Uterine Power Morcellation in Hysterektomie and Myomektomy: FDA Safety Communication.
10. Parker WH: The utility of MRI for the surgical treatment of women with uterine fibroid tumors, Am J Gyn Obstetr. 2012; 206: 31-36.
11. Zhang Y et al.: Acupuncture for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD007221.
12. Swissmedic: Laparoskopische Uterusmorcellation (Gewebezerkleinerung) – Stellungnahme durch Swissmedic in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Endoskopische Gynäkologie der SGGG (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). Stand 4. August 2015.