



Neue medikamentöse Therapieoptionen in der Myombehandlung

Priv.-Doz. Dr. Fabian Riedel, Heidelberg; Dr. Britta Ruhland, Hamburg

Zusammenfassung

Myome sind häufig vorkommende, gutartige uterine Neubildungen, deren Symptome nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen, sondern auch deren Fertilitätschancen negativ beeinflussen können. Zur Behandlung stehen chirurgische und interventionelle Techniken sowie medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung.

Eine Myombehandlung birgt nicht nur ein gewisses Rezidivrisiko, sondern kann auch zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Uterusintegrität oder des Endometriums mit nachfolgenden Fertilitätsproblemen führen. Die Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Antagonisten sind eine relativ neue, zentral wirksame Therapieoption, um die körpereigene Produktion von Östradiol und Progesteron effektiv zu senken.

Je nach Intensität der Östrogensenkung ist bei einer längerfristigen Anwendung von GnRH-Antagonisten eine hormonelle „add-back“-Therapie (ABT) notwendig. Mit Linzagolix wurde ein neuer GnRH-Antagonist zugelassen, der mit zwei Wirkstärken eine partielle oder volle Östrogensuppression und damit eine individuelle Therapie ermöglicht. Eine ABT kann bei Bedarf zusätzlich dazugegeben werden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Symptome eines Uterus myomatosus und die Klassifikation von Myomen,
- ✓ chirurgische, interventionelle und medikamentöse Therapieoptionen,
- ✓ die Auswirkungen der Myome und der Myomtherapie auf die Fertilität,
- ✓ das Profil der GnRH-Antagonisten Relugolix und Linzagolix und
- ✓ den Stellenwert einer „add-back“-Therapie.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Theramex Germany GmbH



EINFÜHRUNG

Myome sind gutartige, hormonsensitive Tumoren der glatten Muskulatur des Uterus und stellen die häufigste uterine Neubildung dar. Die Ätiologie der Myome ist nicht abschließend geklärt, Östrogen und Progesteron spielen aber eine zentrale Rolle in der Modulation von Wachstumsfaktoren, die wiederum in Zellproliferation und Apoptose involviert sind [1]. Bei etwa 50 % aller Frauen im Alter über 30 Jahre können Myome nachgewiesen werden (■ **Abb. 1**). Die Prävalenz von Myomen nimmt mit zunehmendem Alter bis zur Menopause mit einem Peak in der Perimenopause zu. Myome können abhängig von Lokalisation und Größe ganz unterschiedliche Beschwerden verursachen und auch im Rahmen der Familienplanung ein relevantes Problem darstellen, was im Hinblick auf den heute häufig auf einen späteren Zeitpunkt hinausgeschobenen Kinderwunsch noch verstärkt wird [2].

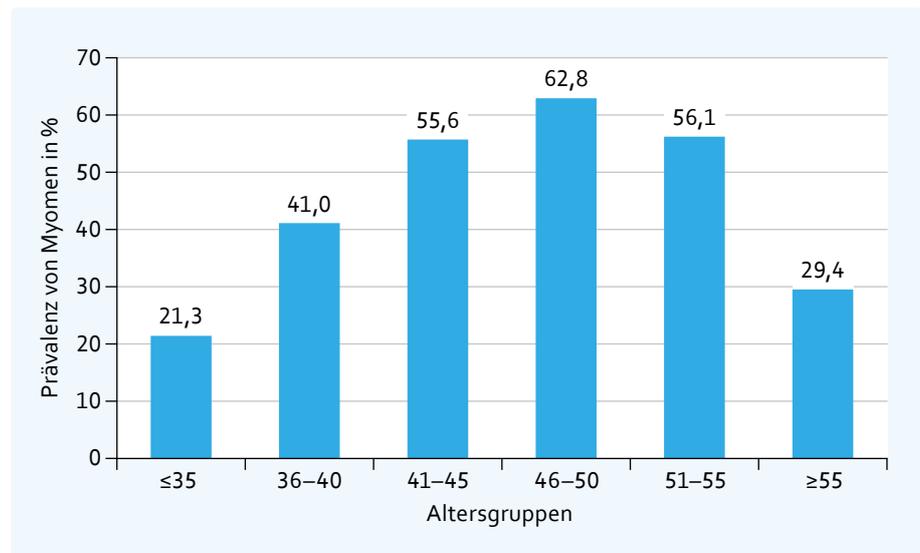
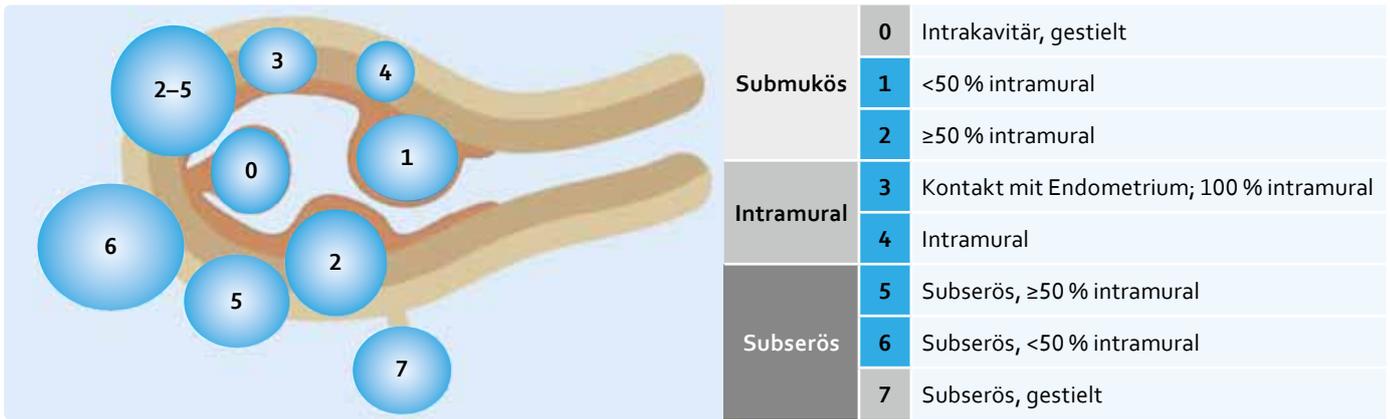


Abbildung 1
Myomprävalenz in verschiedenen Altersgruppen in der allgemeinen gynäkologischen Praxis in Deutschland; n = 2270; p <0,0001 (modifiziert nach [2])

SYMPTOMATIK, DIAGNOSTIK UND EINTEILUNG DER MYOME

Myome können hinsichtlich ihrer relativen Lage im Uterus subserös, submukös und intramural lokalisiert sein sowie als gestielte Tumoren vorkommen. Über 90 % aller Myome wachsen subserös oder intramural [3, 2]. Unabhängig vom Schweregrad verursachen Myome bei über 50 % aller Frauen Symptome. Davon haben über die Hälfte Blutungsstörungen, wie Meno- und Metrorrhagien (14,1 %) oder eine Hypermenorrhoe (40,7 %). Über eine Dysmenorrhoe wird in 28,2 % der Fälle berichtet, 14,9 % der Frauen klagen dezidiert über Unterbauchbeschwerden. Weitere Sekundärfolgen, wie eine Anämie und Fertilitätsstörungen bei einer offenen Familienplanung können die Lebensqualität noch weiter einschränken [4]. Die grundlegende Diagnostik umfasst die gynäkologische Anamnese, bimanuelle Tastuntersuchung, Inspektion des äußeren Genitales und des Abdomens sowie die vaginale Einstellung der Portio mittels Spekula. Im Rahmen der Bildgebung sollten die Myome mit einer Vaginalsonografie dargestellt und beurteilt werden. Bei sehr großen Myomen oder myomatös vergrößerten Uteri kann zusätzlich die abdominale sonografische Darstellung hilfreich sein [5] (■ **Abb. 2**). Die Beschreibung der Lokalisation für eine klare Kommunikation innerhalb der Behandelnden sollte anhand der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique (FIGO) erfolgen. Jeder Myomlokalisierung wird dabei eine Ziffer zugeordnet. Besonderheiten wie eine intraligamentäre oder zervikale Lokalisation sollten gesondert dokumentiert werden [6].



NOTWENDIGKEIT DER BEHANDLUNG, ZIELE UND THERAPIEOPTIONEN

Die Notwendigkeit einer Behandlung von Myomen orientiert sich nicht automatisch oder reflexartig an Größe und Morphologie der Myome, sondern an den bestehenden Beschwerden und dem Status der Familienplanung. Ein gegebenenfalls bestehender Kinderwunsch oder eine offene Familienplanung sollte bei allen Therapiemaßnahmen unbedingt berücksichtigt werden. Da es sich bei Myomen um eine benigne Erkrankung handelt, bedürfen beschwerdefreie Patientinnen grundsätzlich keiner Therapie. Folgende Fragen sollten bei der Definition der Therapieziele geklärt werden:

- Bestehen Beschwerden und wenn ja, welche?
- Ist die Lebensqualität eingeschränkt?
- In welcher (hormonellen) Lebensphase befindet sich die Patientin?
- Welchen Status hat die Familienplanung?
- Welche Wünsche hat die Patientin hinsichtlich der Therapie?

Wenn Beschwerden bestehen, sollten die Patientinnen über alle in der individuellen Situation sinnvollen Therapieoptionen informiert werden, um danach gemeinsam eine Entscheidung über das weitere Vorgehen zu treffen. Konservative Ansätze sollten dabei möglichst zuerst ausgereizt werden, bevor in der Erstlinie operiert oder interveniert wird. In Deutschland besteht eine flächendeckende hohe Expertise in minimalinvasiven OP-Techniken, die bei dieser benignen Erkrankung unter Umständen sehr niederschwellig angewendet werden können. Dennoch bleiben Risiken für Komplikationen oder negative Sekundärfolgen, die bei einer noch nicht abgeschlossenen Familienplanung sorgfältig abzuwägen sind. Allgemeine Therapieziele bei symptomatischen Myomen sind sowohl die Symptomkontrolle als auch eine Verbesserung von Lebensqualität und Fertilitätschancen. Bei einer ausgeprägten blutungsbedingten Anämie sollte die Leistungsfähigkeit wiederhergestellt werden (■ Tab. 1). Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von Myomen können in drei Gruppen eingeteilt werden, die im Folgenden vorgestellt werden.

Abbildung 2

Beschreibung der Lokalisation von Myomen anhand der FIGO-Klassifikation (modifiziert nach [6])

Abkürzung
FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Tabelle 1

Darstellung von Therapieoptionen (in-label und off-label) zur Behandlung von Myomen (modifiziert nach Priv.-Doz. Dr. Fabian Riedel)

Abkürzungen
POP = Progestin only pills
KOK = Kombinierte orale Kontrazeptiva
LNG-IUD = Levonorgestrel-Intrauterin-System („Spirale“)
GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon
ABT = „add-back“-Therapie

Medikamentös	Chirurgisch	Interventionell
<ul style="list-style-type: none"> ■ Gestagene mono (POP) ■ kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) ■ LNG-IUD 52 mg ■ GnRH-Agonisten ■ GnRH-Antagonisten (+ABT) ■ (Ulipristalacetat) ■ Supportiv: Antifibrinolytika 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Myomektomie hysteroskopisch laparoskopisch offen ■ Hysterektomie vaginal laparoskopisch abdominal/offen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Uterusarterien-embolisation (UAE) ■ MR-fokussierter Ultraschall (MRgFUS) ■ Transzervikale Radiofrequenzablation (TRFA)

CHIRURGISCHE VERFAHREN

Myome können bei Wunsch oder Ziel nach Organerhalt heute in der Regel minimal-invasiv entfernt werden. Bei submukösen Myomen ist die hysteroskopische Myomresektion ein Therapieverfahren der Wahl. Der Goldstandard zur Entfernung von intramuralen und subserösen Myomen ist die laparoskopische Myomenukleation. In einigen Fällen kann je nach Lage, Anzahl und Größe der Myome auch eine offene abdominelle Operation notwendig werden. Wie bei allen Therapieverfahren sollte selbstverständlich die Indikation zur Operation grundsätzlich symptomorientiert gestellt werden [5]. Bei einer Hysterektomie, die per vaginalem, laparoskopischem oder abdominalem Zugang durchgeführt werden kann, wird die Gebärmutter als Ganzes zusammen mit allen Myomen entfernt. Diese Option kommt in Deutschland gerade bei myomassozierten Blutungsstörungen relativ häufig zur Anwendung. Viele Patientinnen sind aber zunehmend nicht mehr automatisch mit dem Angebot einer Hysterektomie als primäre Option zufrieden, was den Fokus auf andere Therapieoptionen lenken sollte [7]. Daten des Robert Koch-Institutes zeigen, dass die Anzahl der Hysterektomien in Deutschland im Allgemeinen abnimmt, insbesondere die Durchführung bei benigner Indikation. Während vor 15 Jahren noch etwa 160.000 Hysterektomien pro Jahr durchgeführt wurden, waren es 2021 nur noch etwa 88.000. Das heißt, die Nachfrage nach konservativen und insbesondere medikamentösen und damit organerhaltenden Optionen steigt, insbesondere natürlich bei Patientinnen, bei denen die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist [8, 9].

INTERVENTIONELLE VERFAHREN – UTERUSARTERIENEMBOLISATION (UAE)

Bei der Uterusarterienembolisation handelt es sich um ein interventionell radiologisches Verfahren, bei dem über einen Gefäßkatheter kleine Kunststoffpartikel über beide Äste der Arteria uterina in die das bzw. die Myom(e) versorgenden Gefäße injiziert werden. Dadurch wird das Myomwachstum gehemmt oder es kommt zu einer gewünschten Minderversorgung des Myoms. Intramurale Myome bis zu einer Größe von 8 cm können behandelt werden. Dieses Verfahren kann gerade auch bei eingeschränkter OP-Fähigkeit oder multiplen Voroperationen mit erhöhter operativer Morbidität eingesetzt werden [5]. Die Evidenzlage hat sich in den letzten Jahren hier etwas verbessert. Eine Studie zum Vergleich des Lebensqualitätsverlaufes nach einer (operativen) Myomenukleation und einer UAE zeigte beispielsweise keinen signifikanten Unterschied [10].

INTERVENTIONELLE VERFAHREN – TRANSZERVIKALE RADIOFREQUENZ-ABLATION (TRFA)

Die transzervikale Radiofrequenzablation ist ein in Deutschland relativ neues ebenfalls interventionelles Verfahren, das von Gynäkologen als Alternative zur klassischen Myomoperation eingesetzt werden kann. Dabei werden Myome unter integrierter sonografischer Führung durch einen transvaginalen Ultraschall mit Hochfrequenzenergie thermisch ablatiert. Diese Methode kann bei intramuralen und submukösen Myomen eingesetzt werden. Wiederholte und überlagerte Ablationsschritte ermöglichen es gleichfalls, Myome sicher zu behandeln, die größer als 4 cm sind. Zu diesem Verfahren verbessert sich die Evidenzlage ebenfalls, und erste Konsensempfehlungen sind getroffen worden [5, 11].

INTERVENTIONELLE VERFAHREN – MR-GESTEUERTER FOKUSSierter ULTRASCHALL (MRgFUS)

Dieses Verfahren wird von Radiologen eingesetzt. Unter Kontrolle mit einem Magnetresonanztomografen (MRT) werden zahlreiche kleine Areale im Myom mit einem fokussierten Ultraschall punktgenau auf 60 bis 80 °C erhitzt und denaturiert.

Das Endometrium wird maximal geschont. In den folgenden Wochen bis Monaten kommt es zu einer Schrumpfung der Myome. Mit diesem Verfahren können prinzipiell alle Myomtypen behandelt werden. Der Behandlungserfolg kann bei einer Anzahl von mehr als fünf Myomen und großen Myomen über 10 cm allerdings eingeschränkt sein. Eine sehr gute Durchblutung der Myome kann die Ansprechrate reduzieren. Darmüberlagerungen, Narben und eine dicke subkutane Fettschicht können aufgrund des Komplikationsrisiko die Indikation einschränken [5].

REZIDIVHÄUFIGKEIT UND RE-INTERVENTIONEN

Bei organerhaltenden Eingriffen oder Interventionen müssen die Patientinnen über das Rezidivrisiko der jeweiligen Behandlung aufgeklärt werden. Das Risiko nimmt mit der Anzahl der Myome zu. Jüngere Patientinnen haben ein höheres Risiko als ältere. Die Rezidivquote hängt außerdem vom Zugangsweg ab. Nach abdominalen Myomenukleationen werden Rezidivquoten von 15,4 bis 62 % nach fünf Jahren beschrieben [5]. Im Durchschnitt ist in etwa 40 % der Fälle nach fünf Jahren nach einer Myomenukleation mit einem bildgebenden Rezidiv zu rechnen (■ **Tab. 2**). Umso wichtiger sind Therapieoptionen, die eine dauerhafte Lösung der Beschwerden bieten, temporär wirken oder reversibel sind, was vor allem für Patientinnen mit einem noch offenen Kinderwunsch von Bedeutung ist [12, 13].

Methode	1 Jahr	5 Jahre
Operat. Myomenukleation	4 %	19 %
Uterusarterienembolisation	7 %	24 %
Endometriumablation	12 %	33 %
Radiofrequenzablation	6–11%	?

Tabelle 2

Häufigkeit von bildgebenden Rezidiven nach Myomenukleation nach einem Jahr und nach fünf Jahren in Abhängigkeit von der Interventionsmethode (modifiziert nach [12, 13])

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Mit Blick auf alle therapeutischen Optionen zur Myombehandlung ist ein Mangel an vergleichenden Studien festzustellen. Speziell die Vielzahl der möglichen Endpunkte trägt zu diesem Defizit bei. Neben Blutungsmuster, Blutungsvolumen, Schmerzen und Lebensqualität können die Fertilitätsverbesserung und die metrische Veränderung der Myomgröße relevante Endpunkte im Rahmen von Vergleichsstudien sein. Die medikamentöse Therapie spielt vor allem bei der Behandlung von Myompatientinnen mit dem Wunsch nach Fertilitätserhalt eine zentrale Rolle. Es gibt unterschiedliche Wirkmechanismen, die teilweise off Label im Rahmen der Myomtherapie eingesetzt werden (■ **Tab. 3**). Die klassischen Methoden der Kontrazeption mit Gestagenmonopräparaten, kombinierten oralen Kontrazeptiva (im Langzyklus) oder Levonorgestrel-haltigen Spiralen haben einen Einfluss auf das Endometrium, regulieren den Zyklus und damit die Blutungsneigung und können bei myombedingten Hypermenorrhoen und Menorrhagien sinnvoll wirksam sein. Myome werden dadurch aber nicht kausal behandelt, und deshalb sind diese Substanzen nicht speziell zur Myomtherapie zugelassen. Zudem können Gestagene und Östrogene sogar als gegenteiliger Effekt prinzipiell das Myomwachstum fördern.

Ulipristalacetat ist ein selektiver Progesteronrezeptor-Modulator, bei der Behandlung von Myomen sehr gut wirksam und für die Myomtherapie zugelassen. Aufgrund des Risikos eines Leberversagens, das in der Postzulassungsphase beobachtet wurde, wurde die Zulassung von Ulipristalacetat zur Myomtherapie zuletzt 2021 sehr stark eingeschränkt. Die Substanz darf nur noch eingesetzt werden, wenn weder eine Operation noch eine Intervention möglich sind. Ulipristalacetat spielt deshalb in der klinischen Routine in der Myombehandlung praktisch keine Rolle mehr [14].

	Probleme und Herausforderungen	Zulassung
Gestagen mono (POP)	<ul style="list-style-type: none"> Keine kausale Therapie, wenig effektiv Möglicherweise Triggerung Myomwachstum 	Off-label zur Myomtherapie
kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)	<ul style="list-style-type: none"> Keine kausale Therapie Kontraindikationen müssen beachtet werden 	Off-label zur Myomtherapie
LNG-IUD 52 mg	<ul style="list-style-type: none"> Keine kausale Therapie Expulsionsrisiko insb. bei submukösen Myomen 	Off-label zur Myomtherapie
GnRH-Agonisten z. B. Leuprorelin/Goserelin	<ul style="list-style-type: none"> Zeitlich begrenzt (max. 6 Monate) Applikation per Injektion notwendig 	Zugelassen zur Myomtherapie
Ulipristalacetat	<ul style="list-style-type: none"> Stark eingeschränkte Zulassung für Myomtherapie Risiko: Leberversagen 	Zugelassen zur Myomtherapie, falls OP oder Intervention nicht möglich
Tranexamsäure	<ul style="list-style-type: none"> Keine kausale Therapie, nur supportiv Kontraindiziert bei Thrombose oder z. n. thromboembolischem Ereignis 	Zulassung bei (idiopathischer) Hypermenorrhoe

Tabelle 3
Probleme, Herausforderungen und Zulassungssituation bei den medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung von Myomen (modifiziert nach Priv.-Doz. Dr. Fabian Riedel)

Abkürzungen
 POP = Progestin only pills
 KOK = Kombinierte orale Kontrazeptiva
 LNG-IUD = Levonorgestrel-Intrauterin-System („Spirale“)
 GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon

Um die Blutungen bei einer Hypermenorrhoe zu regulieren, kann supportiv Tranexamsäure als Antifibrinolytikum eingesetzt werden. Diese Option bietet sich bei entsprechender Indikation für Patientinnen an, die eine Hormonbehandlung ablehnen oder mäßige Blutungsbeschwerden angeben. Tranexamsäure ist kontraindiziert bei Patientinnen mit einer Thrombose oder einem thromboembolischen Ereignis [15].

Eine weitere zentral wirksame Gruppe von Medikamenten zur Behandlung von Myomen mit einer entsprechenden Zulassung sind Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), wie zum Beispiel Leuprorelin und Goserelin. Sie können bis zu maximal sechs Monate angewendet werden und werden parenteral appliziert. Sie binden mit hoher Affinität an die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse, die dadurch so lange angeregt werden, bis sie durch negative Rückkopplung aus dem System herunterreguliert werden und die Bildung von FSH und LH unterbleibt. Durch die Reduktion der Luteinisierenden Hormon-(LH-) und Follikelstimulierenden Hormon-(FSH-)Werte kommt es zum Absinken der Östrogenspiegel und der Follikelreifung. Der Hormonmangel induziert eine Abnahme der Blutung bis zur Amenorrhoe und führt sekundär dazu, dass Myome kleiner werden können. Bei einer Therapie mit GnRH-Analoga kann eine zusätzliche „add-back“-Therapie mit einem niedrig dosierten Östrogen erfolgen, um die durch das künstliche Klimakterium hervorgerufenen Mangelerscheinungen wie Knochendemineralisierung, Hitzewallungen, Libidoreduktion und trockenen Schleimhäuten vorzubeugen [5]. Falls der GnRH-Antagonist eine vollständige Suppression der Östrogenspiegel herbeiführt, ist hier zusätzlich eine „add-back“-Therapie indiziert, wenn die Behandlung für einen längeren Zeitraum geplant ist.

AUSWIRKUNGEN DER MYOME AUF DIE FERTILITÄT

Kinderwunsch und Familienplanung rücken in vielen entwickelten Gesellschaften wie Deutschland in immer spätere Lebensabschnitte. Gleichzeitig ist dieses Lebensalter zwischen 30 und 45 Jahren mit einer zunehmenden Myomprävalenz assoziiert (■ Abb. 3). Aufgrund einer verlängerten hormonellen Belastung zum Beispiel im Rahmen einer Hormonersatztherapie wird bis zum Jahr 2050 mit einer Zunahme der Myomerkrankungen um 25 % gerechnet. Im Jahr 2022 war eine Patientin, die sich in einem Kinderwunschzentrum vorgestellt hat, im Durchschnitt

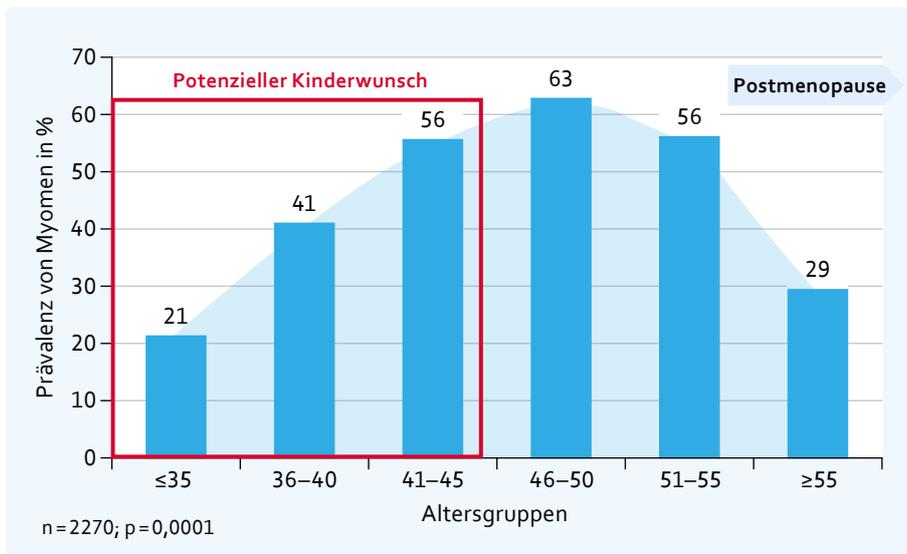


Abbildung 3
Potenzieller Kinderwunsch und Myomprävalenz in verschiedenen Altersgruppen in der allgemeinen gynäkologischen Praxis in Deutschland (modifiziert nach [2])

36 Jahre alt [17, 18]. Patientinnen in einem Kinderwunschzentrum sind ein sehr spezielles Kollektiv, in dem Myome nur einen von vielen Faktoren darstellen, die die Fertilität beeinflussen. Myome sind in weniger als 5 % der Fälle die alleinige Infertilitätsursache. Auch bei natürlichen Schwangerschaften werden in 10 bis 20 % der Fälle Myome beobachtet [16, 19, 20].

Myome sind ein Sterilitätsfaktor, der sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt (■ **Abb. 4**). Vor allem submuköse und intramurale Myome können ein mechanisches Hindernis darstellen, das zu einer Verformung des Cavum uteri führt oder bei großen Myomen sogar das Cavum vollständig ausfüllt. Sie können den endometrialen und myometrialen Blutfluss auf der Höhe des Myoms reduzieren und Ursache einer dysfunktionellen uterinen Kontraktilität sein. Physiologische uterine Kontraktionen sind für das Schwangerwerden durch den Transport der Eizelle nach der Ovulation, der Spermien und des Embryos essenziell [21]. Myome können überdies molekulare Veränderungen hervorrufen, die durch Interleukin-10 oder Zytokine vermittelt werden. Möglicherweise reduzieren submuköse Myome im gesamten Endometrium die Einnistung von Embryonen durch verminderte Expression von Implantationsfaktoren wie Hox-A10 [22, 23].

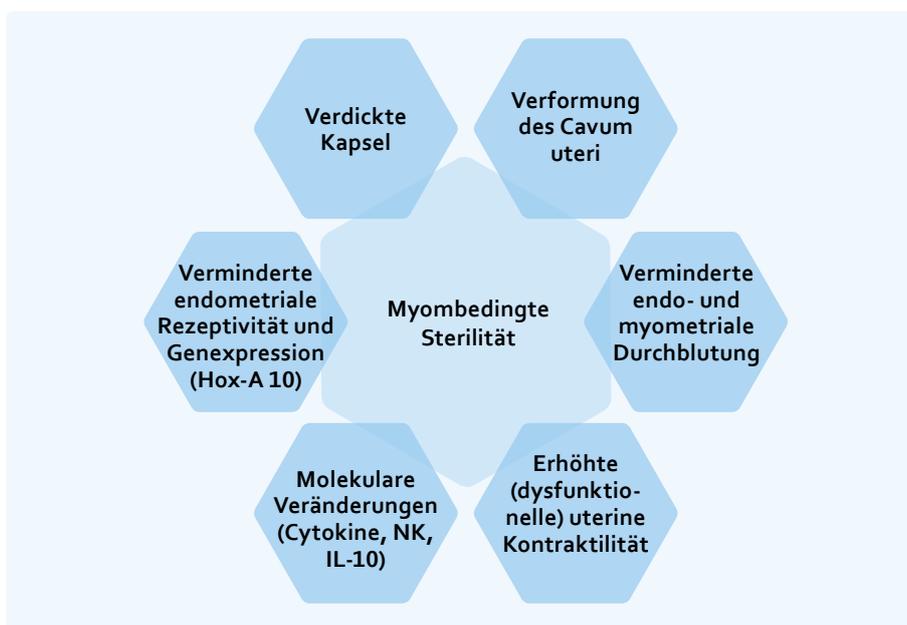


Abbildung 4
Darstellung der möglichen Faktoren einer myombedingten Sterilität (modifiziert nach [23])
Abkürzungen
Hox-A10 = Homebox-A10
NK = Natural Killer
IL-10 = Interleukin-10

AUSWIRKUNGEN DER MYOMTHERAPIE AUF DIE FERTILITÄT

In der im Jahr 2017 veröffentlichten Leitlinie des Praxis-Komitees der Amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) ist der Stellenwert einer Myomtherapie zur Verbesserung der Schwangerschaftsrate nicht eindeutig definiert. Bei submukösen Myomen wird in einer Grad-B-Feststellung („fair evidence“) erwähnt, dass sich die Schwangerschaftsraten durch eine hysteroskopische Myomentfernung verbessern lassen [19]. Bei intramuralen Myomen vom Typ FIGO 3 und 4 scheint mit Blick auf die Studienlage eine operative Entfernung mit keinem eindeutigen Fertilitätsvorteil assoziiert zu sein. Ebenso sollen Größe und Lage der Myome keinen signifikanten Einfluss haben, was Patientinnen in vielen Fällen schwer zu vermitteln ist. Prospektive Studien dazu liegen nicht vor (■ Tab. 4). Ob Myome operativ therapiert werden oder nicht, muss deshalb mit jeder Kinderwunschpatientin individuell diskutiert werden, wobei der Fertilitätserhalt stets eine hohe Priorität hat. Jeder invasive Eingriff ist mit Risiken verbunden, die abzuwägen sind [23, 19, 24].

PRO	KONTRA
Studien zeigen Verbesserung der Schwangerschaftsrate	Es gibt keine prospektiven Studien
Größe des Myoms und Nähe zum Endometrium scheinen entscheidend	Größe und Lage bilden keinen signifikanten Einfluss
Hinweise auf Veränderung der Einnistungsfaktoren	Verringerte Hox A und erhöhte TNF-Produktion in submukösen M./Daten zu intramuralen Myomen fehlen
	Invasiver Eingriff mit Anästhesie, ggfs. OP-Risiken und folgendem Rupturrisiko?

Tabelle 4

Darstellung der Kontroverse zur operativen Entfernung von Myomen bei bestehendem Kinderwunsch oder vor einer geplanten In-vitro Fertilisation (modifiziert nach [25])

Abkürzungen
 Hox-A = Homebox-A
 TNF = Tumornekrosefaktor

Des Weiteren sind bei den weniger invasiven interventionellen Verfahren Risiken bekannt, die die Fertilität negativ beeinflussen können. Nach einer Uterusarterienembolisation (UAE) oder einer transzervikalen Radiofrequenzablation (TRFA) verbleibt das Myom im Körper, das nach dem Eingriff möglicherweise nekrotisch wird und durch eine verminderte Endometriumdurchblutung und myometrane Veränderungen die Implantation eines Embryos verhindern sowie das Abortrisiko konsekutiv erhöhen kann. Es gibt Hinweise, dass durch die Embolisation akzidentell ovarielle Gefäße verschlossen werden, was die ovarielle Reserve reduziert und für eine Kinderwunschpatientin absolut kontraproduktiv ist. Vor dem Hintergrund einer möglichen Nekrose mit verbundener Rupturgefahr sollte zwischen dem interventionellen Eingriff und einem Schwangerschaftseintritt ein Sicherheitsabstand von mindestens sechs Monaten liegen, was aber angesichts des fortgeschrittenen Alters mancher Kinderwunschpatientin ein relativ langer Zeitraum sein kann [25, 26, 27].

Patientinnen mit intramuralen Myomen ohne submukösen Anteil weisen keine signifikant erhöhte Abortrate auf. Eine Schwangerschaft mit Myomen ohne Cavum-Veränderungen tritt in 70,3 % der Fälle ein. Bei submukösen Myomen kann Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten eine operative Therapie im Sinne einer hysteroskopischen Myomenukleation als Abortprophylaxe angeboten werden [28].



PATIENTENFALL 1

Bei der 32-jährigen Patientin wurde bei unauffälliger Vorgeschichte 2016 wegen unerfüllten Kinderwunsches eine Myomenukleation durchgeführt. Nach Eintritt der Schwangerschaft musste im Mai 2018 in der 22. Schwangerschaftswoche aufgrund einer Uterusruptur in 21 plus 6 Schwangerschaftswochen mittels Laparoskopie und konsekutiver Längslaparotomie die Schwangerschaft aus der Bauchhöhle entfernt werden. Die Patientin wurde danach nicht wieder schwanger. Es war nur ein sehr schmales Endometrium darstellbar mit einer deutlichen Narbe nach der Myomenukleation und der dort erfolgten Uterusruptur. Im Juni 2020 erfolgte eine erste abdominale Uterusrekonstruktion mittels dreischichtigem Uterusverschluss. Die Patientin entwickelte ein Asherman-Syndrom Grad III und ist auch nach vier Transfers noch nicht schwanger.

Dieser Fall zeigt, welche Folgen eine operative Myomentfernung für die Familienplanung haben kann. Auch interventionelle Verfahren sind bei einer insgesamt unzureichenden Studienlage risikobehaftet, wenn ein Kinderwunsch besteht. Gestagene, Kontrazeptiva, die Spirale und Antifibrinolytika sind in dieser Hinsicht ohne Bedeutung. Ulipristalacetat ist als effektive und reversible medikamentöse Option nur noch sehr eingeschränkt einsetzbar und spielt in der klinischen Praxis keine Rolle mehr. Mit Blick auf Tabelle 1 stehen somit zur Myombehandlung nur die parenteral zu applizierenden GnRH-Agonisten oder die neuen oral applizierbaren GnRH-Antagonisten als Option zur Verfügung, wenn die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist.

GnRH-ANTAGONISTEN

Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Antagonisten sind wie die GnRH-Agonisten zentral wirksam und binden kompetitiv an die GnRH-Rezeptoren des Hypophysenvorderlappens (■ **Abb. 5**). Dadurch wird die Aktivierung des Rezeptors durch endogenes GnRH verhindert, und es kommt zu einer schnellen Suppression von LH und FSH und in der Folge zu einer Reduktion der Östradiolkonzentration im Serum [30]. Im Gegensatz zu den GnRH-Agonisten können GnRH-Antagonisten oral appliziert werden, und es kommt nicht zu einem „flare-up“-Effekt durch eine kurzfristigen Erhöhung der LH- und FSH-Ausschüttung. Darüber hinaus wirken GnRH-Antagonisten dosisabhängig. Je nach applizierter Dosis kann die körpereigene Östradiolproduktion partiell oder vollständig gehemmt werden. Um den

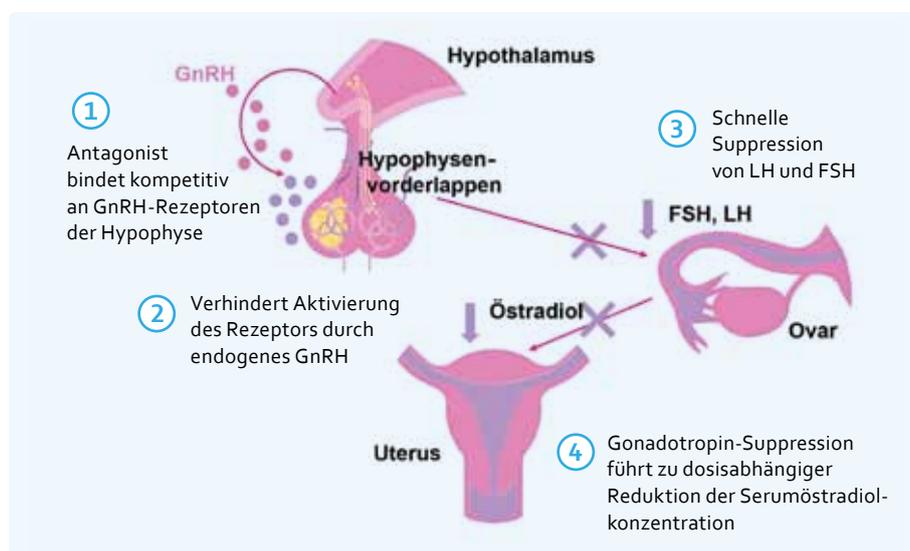


Abbildung 5
Darstellung der Wirkungsweise von GnRH-Antagonisten (modifiziert nach [30])

Abkürzungen
GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon
LH = Luteinisierendes Hormon
FSH = Follikelstimulierendes Hormon

negativen Folgen des Östradiolmangels entgegenzuwirken, wird bei einer geplanten Langzeittherapie mit einer Dosis, die zu einer vollständigen Östradiolhemmung führt, mit einer „add-back“-Therapie substituiert.

Zurzeit sind drei GnRH-Antagonisten zugelassen und davon zwei in Deutschland verfügbar: Relugolix hat eine europäische Zulassung zur Behandlung von mäßigen bis starken Symptomen von Uterusmyomen und zur symptomatischen Behandlung der Endometriose bei Frauen mit vorausgegangener medikamentöser oder chirurgischer Behandlung ihrer Endometriose. Elagolix ist (bisher nur) in den USA zugelassen zur Behandlung von schweren menstruellen Blutungen verursacht durch Uterusmyome und zur Behandlung von moderaten bis starken Schmerzen bei Endometriose. Die neueste Substanz ist Linzagolix mit einer EU-Zulassung zur Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter. In Deutschland stehen somit Relugolix und Linzagolix für die Myomtherapie zur Verfügung.

RELUGOLIX

Relugolix ist für die Anwendung bei erwachsenen Frauen in Deutschland schon seit 2021 verfügbar. Der GnRH-Antagonist ist als Kombination mit 1 mg Östradiol (E2) und 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) als „add-back“-Therapie kombiniert und wird einmal täglich eingenommen. Der Einnahmezeitraum ist zeitlich nicht begrenzt. Die Fixkombination bewirkt zudem nach vierwöchiger Einnahme eine sichere Kontrazeption [29]. Die Zulassung von Relugolix plus integrierter „add-back“-Therapie basiert auf den randomisiert kontrollierten, doppelblinden und placebokontrollierten LIBERTY-1- und -2-Studien. Primärer Endpunkt war eine Reduktion des menstruellen Blutverlustes (MBL) bei Frauen mit symptomatischen Myomen um mehr als die Hälfte sowie auf <80 ml in Woche 24 (nach Therapiebeginn) im Vergleich zum Ausgangswert. Bereits nach wenigen Wochen kam es zu einer signifikanten Reduktion des menstruellen Blutverlustes mit Erreichung des Endpunktes nach 24 Wochen. Der Anteil der Frauen, die auf die Behandlung mit einer Reduktion des MBL <80 ml und einer mehr als 50%igen Reduktion in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert in den letzten 35 Behandlungstagen angesprochen haben, betrug 72,3 % (n = 253) im Vergleich zu 16,8 % (n = 256) unter Placebo (p <0,0001) [31].

STELLENWERT DES „ADD-BACK“

Rationale und Nutzen einer „add-back“-Therapie sind die Linderung der durch den Antagonisten induzierten hypoöstrogenen Auswirkungen und die Verhinderung von übermäßigem Knochendichteverlust durch die GnRH-antagonisierende Therapie. Die Fixkombination des GnRH-Antagonisten mit einer „add-back“-Therapie ist einerseits eine einfache und anwenderfreundliche Lösung im Sinne der Förderung der Adhärenz, andererseits werden damit bekannte Risiken einer Östrogen-substitution, wie thromboembolische Störungen, Gefäßerkrankungen und eine zumindest theoretische Förderung maligner Prozesse hinzukombiniert, was mit den entsprechenden Hinweisen Eingang in die Fachinformation gefunden hat [29]. Vor dem Hintergrund des individuellen Risikoprofils der Patientinnen im Hinblick auf Thromboseneigung und Gefäßsituation erscheint es bei einer GnRH-Therapie sinnvoll, die „add-back“-Therapie individuell und flexibel zu dosieren. Faktoren, wie ein Alter >35 Jahre, Nikotinabusus, Übergewicht, Dyslipidämie, nicht kontrollierter Bluthochdruck sowie bestehende Gefäßerkrankungen erhöhen das Risiko. Hinzu kommt, dass viele Patientinnen heute aus grundsätzlichen Überlegungen einer hormonellen „add-back“-Therapie kritisch gegenüberstehen, was ebenso von den Behandelnden mitberücksichtigt werden muss [32, 33].

LINZAGOLIX

Linzagolix hat 2022 als zweiter oraler GnRH-Antagonist eine EU-Zulassung in zwei Dosierungen ohne fixkombinierte „add-back“-Therapie erhalten und wird voraussichtlich im 3. Quartal 2024 in Deutschland zur Behandlung von mäßigen bis schweren Symptomen von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter verfügbar oder verschreibungsfähig sein. In der vollen Dosierung von 200 mg Linzagolix einmal täglich wird die körpereigene Östradiolproduktion nahezu vollständig auf mittlere E2-Serumspiegel <20 pg/ml supprimiert und macht damit eine „add-back“-Therapie notwendig, wenn eine längerfristige Anwendung (d. h. über sechs Monate) geplant ist. Die halbe Dosierung von 100 mg Linzagolix führt zu einer partiellen Suppression auf mittlere E2-Serumspiegel zwischen 20 und 60 pg/ml. Eine „add-back“-Therapie ist hier, auch bei langfristiger Gabe, nicht zwingend notwendig. Die Linzagolix-Zulassung basiert auf den randomisierten doppelblinden und placebokontrollierten PRIMROSE-1- und -2-Studien mit insgesamt mehr als 1000 Patientinnen aus den USA und Europa. Diese hatten mindestens ein Myom ≥ 2 cm und ≤ 12 cm (Ultraschalldiagnose) und einen menstruellen Blutverlust von ≥ 80 ml pro Zyklus in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Zyklen. Ausschlusskriterien waren unter anderen Schwangerschaft, Stillzeit, geplante Schwangerschaft, signifikantes Osteoporoserisiko sowie relevante Leberfunktionsstörung.

Primärer Endpunkt war die Reduktion des mittleren menstruellen Blutverlustes auf ≤ 80 ml und um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert in Studienwoche 24. Sicherheitsendpunkte waren arzneimittelbedingte schwere Nebenwirkungen (TEAE) sowie die Knochendichte gemessen per Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) an Schenkelhals, Hüfte und Lendenwirbelsäule. Die Dauer der Studien betrug 52 Wochen mit einem Follow-up bis Woche 76. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 1 in fünf Gruppen:

- Placebo
- 100 mg Linzagolix einmal täglich (ohne ABT)
- 100 mg Linzagolix plus ABT (1 mg Östradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat) einmal täglich
- 200 mg Linzagolix einmal täglich (ohne ABT)
- 200 mg Linzagolix plus ABT (1 mg Östradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat) einmal täglich

Der gesetzte primäre Endpunkt wurde in allen o. g. Studiengruppen erreicht, die mit Linzagolix behandelt wurden (■ **Abb. 6**). Die Reduktion der schweren menstruellen Blutungen dauerte unter der GnRH-Antagonisten-Therapie bis zur Woche 52 an. 100 mg Linzagolix führte im Vergleich zur Dosis von 200 mg zu einer geringeren MBL-Reduktion. Eine ABT erhöhte im Vergleich zur Monotherapie mit Linzagolix die Responderquoten. Die Responderquoten waren unter der Behandlung mit 200 mg Linzagolix plus ABT mit 87,9 % (PRIMROSE 1, USA) und 91,6 % (PRIMROSE 2, USA und Europa) vergleichbar. 100 mg Linzagolix plus ABT führten nach 52 Wochen zu Responderquoten von 79,7 % (PRIMROSE 1) und 91,3 % (PRIMROSE 2). 100 mg Linzagolix können ohne ABT unbegrenzt zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen angewendet werden. Die Responderquoten betragen 57,4 % (PRIMROSE 1) und 53,2 % (PRIMROSE 2). Als häufigste Nebenwirkung bis zur Behandlungswoche 24 wurden in der 200-mg-Gruppe ohne ABT Hitzewallungen bei 35 % der Frauen dokumentiert. In PRIMROSE 1 waren es in der gleichen Gruppe 32 %. In allen anderen Studiengruppen wurden Hitzewallungen in 3 bis 14 % der Fälle berichtet. Die Behandlung mit 200 mg Linzagolix ohne ABT ist für einen Zeitraum von maximal sechs Monaten zugelassen [34].

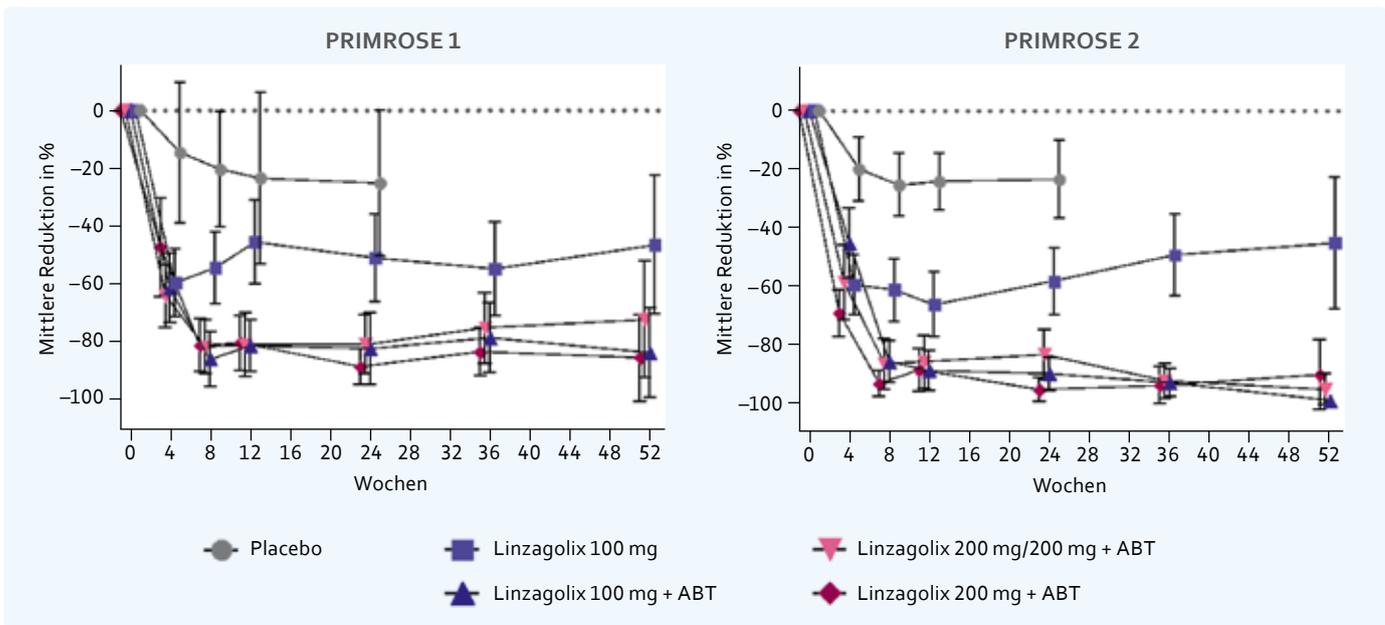


Abbildung 6
 PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2:
 Darstellung der Ergebnisse zum
 primären Endpunkt: prozentuale
 Reduktion der HMB im Beobach-
 tungszeitraum (modifiziert nach
 [34])

Abkürzungen
 ABT = „add-back“-Therapie
 HMB = Starke Menstruationsblutung
 („heavy menstrual bleeding“)

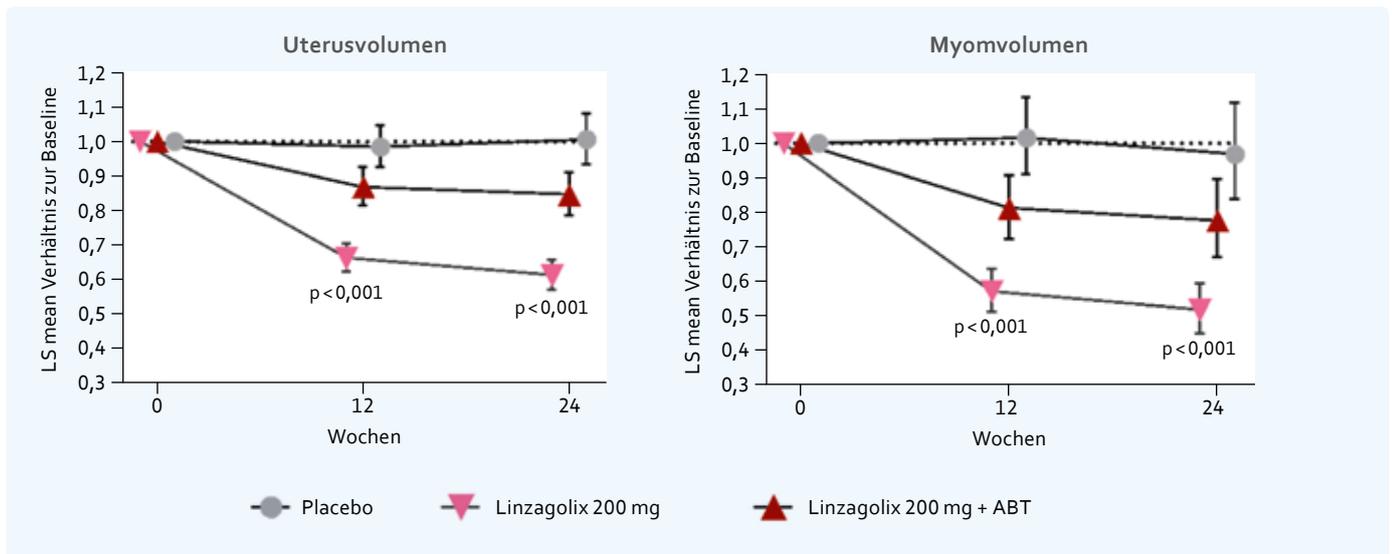
REDUKTION DES MYOMVOLUMENS UNTER LINZAGOLIX

Die Reduktion des Myomvolumens kann bei Frauen mit Druck- oder Unterbauchschmerzen sowie Blasen-, Darm- oder Harnleitersymptomen wertvoll sein. Auch bei einer myombedingten Infertilität, bei Gefäßkompressionen und einer assoziierten diffusen Adenomyose ist eine Volumenreduktion vorteilhaft [23]. Im Rahmen der PRIMROSE-1- und -2-Studien wurde der Einfluss der 200 mg Linzagolix-Dosis mit oder ohne ABT auf das Uterus- und Myomvolumen untersucht (Abb. 7). Unter 200 mg Linzagolix ohne ABT hatte sich das Uterus- und Myomvolumen bereits nach zwölf Behandlungswochen nahezu halbiert. Mit ABT nahmen Uterus- und Myomvolumen nicht so deutlich ab wie unter einer Linzagolix-Monotherapie [34].

VORTEILE DER FLEXIBLEN „ADD-BACK“-THERAPIE

Die flexible Anwendung eines GnRH-Antagonisten wie Linzagolix mit Verordnungsmöglichkeit in zwei unterschiedlichen Dosierungen jeweils mit oder ohne ABT ermöglicht eine individualisiertere Therapie, die die unterschiedlichen Risikoprofile und Wünsche der Patientinnen sowie die angestrebten Therapieziele gleichermaßen berücksichtigt.

Entsprechend der Kombination lassen sich idealtypisch verschiedene Anwendungskollektive skizzieren: Beispielsweise kann eine junge, nicht adipöse und gesunde Patientin ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren mit 200 mg Linzagolix plus ABT behandelt werden. Die ABT kann dabei auch transdermal verordnet werden, wenn eine orale Substitution nicht gewünscht oder indiziert ist. Bei einer älteren Patientin mit Übergewicht, einem schlecht eingestellten Bluthochdruck und einem erhöhten Thromboserisiko wäre eher eine reduzierte Dosis von 100 mg Linzagolix ohne ABT sinnvoll. Steht eine akute Volumenreduktion oder eine akute Verbesserung der Blutungssymptomatik im Vordergrund, können 200 mg Linzagolix ohne ABT für einen begrenzten Zeitraum von bis zu sechs Monaten eingesetzt werden. Der mögliche Verzicht auf eine ABT kommt den Wünschen vieler Patientinnen entgegen, die einer Hormonsubstitution kritisch gegenüberstehen. Wenn bei einer Myompatientin die Blutungssymptomatik im Vordergrund steht und kein Kinderwunsch besteht, ist eher ein GnRH-Antagonist mit „add-back“ sinnvoll. Steht der Kinderwunsch im Vordergrund und ein größeres intramurales Myom soll verkleinert werden oder es sind multiple Myome nachweisbar, kann die Monotherapie mit einem GnRH-Antagonisten erwogen werden [23].



PATIENTENFALL 2

Eine 43-jährige Patientin mit drei Aborten in der Vorgeschichte und einer Kinderwunschbehandlung in einem anderen Kinderwunschzentrum im Vorfeld. Sie hatte noch drei eingefrorene, befruchtete Eizellen im Vorkernstadium und stellte sich mit einem massiven Uterus myomatosus in Kombination mit einer im MRT darstellbaren Adenomyose vor. In der Sonografie war ein Cavum uteri nicht erkennbar. Die Indikation zur Myomenukleation wurde gestellt, und es konnten mehrere Myome ohne größere Defekte im Endometrium entfernt werden. Um das Volumen der verbliebenen Myome zu reduzieren, wurde die Therapie mit einem oralen GnRH-Antagonisten begonnen. Fünf Monate nach der erfolgten Myomenukleation wurde nach interdisziplinärer Entscheidung gemeinsam mit den Operateuren und nach Aufklärung der mittlerweile 44-jährigen Patientin über das Risiko einer Uterusruptur ein erneuter Embryotransfer durchgeführt. Die Patientin wurde schwanger, der weitere Schwangerschaftsverlauf war komplikationslos, und es wurde ein gesundes Kind entbunden.

Dieser Fall zeigt, dass GnRH-Antagonisten auch mit guter Rationale im Anschluss an eine erfolgreiche operative Enukleation von mehreren Myomen genutzt werden können, um das Volumen verbliebener Myome zu reduzieren und dadurch die Fertilitätschancen weiter zu verbessern. Hierbei zeigt sich das sinnvolle Zusammenwirken von operativer und medikamentöser Therapie.

UMDENKEN BEI DER VERSORGUNG VON MYOMPATIENTINNEN

Gynäkologinnen und Gynäkologen als Niedergelassene in der Praxis werden als erste Anlaufstelle für Patientinnen mit der individuellen Symptomatik der Myome und den Wünschen an die Therapie konfrontiert und führen in der Regel die initiale Diagnostik durch. Mit der Patientin können dann, auch unter Berücksichtigung eines potenziell bestehenden Kinderwunsches (oder offener Familienplanung), die verschiedenen Behandlungsoptionen evaluiert werden. Die Patientinnen mit komplexen Konstellationen können dann in einem nächsten Schritt im Rahmen einer intersektoralen Versorgung Spezialistinnen und Spezialisten in Kinderwunschzentren, Myomzentren oder sogar sogenannte „Myom-Boards“ vorgestellt werden, um den weiteren optimalen Therapieweg zu finden. Grundsätzlich sollten medikamentöse Behandlungsoptionen immer initial evaluiert und mit der Patientin besprochen

Abbildung 7

PRIMROSE 1 und PRIMROSE 2: Wirkung von Linzagolix 200 mg mit oder ohne „add-back“-Therapie auf das Uterus- und Myomvolumen (modifiziert nach [34])

Abkürzungen

LS = LAst square

ABT = Add-back-Behandlung



werden, bevor ein Myom chirurgisch oder interventionell mit dem potenziellen Risiko von negativen Auswirkungen auf die Integrität von Myometrium und Endometrium behandelt wird. Die Therapie mit GnRH-Antagonisten kann dabei in der täglichen Praxis oder im ambulanten Setting einfach indiziert, initialisiert und durch den Vorteil einer einfachen oralen Gabe mit hoher Adhärenz seitens der Patientin angewendet werden.

FAZIT

- Myome und myomassoziierte Beschwerden bleiben weiterhin eine relevante gynäkologische Herausforderung in der Praxis.
- Patientinnen haben den Wunsch nach einer langfristigen Beschwerdebesserung; operative Interventionen werden insbesondere bei bestehendem Wunsch nach Fertilitätserhalt zunehmend kritisch betrachtet.
- GnRH-Antagonisten wie Relugolix und Linzagolix sind bei symptomatischen Myomen die einzigen aktuell zugelassenen Therapeutika für eine orale Langzeittherapie und sind ein effektives Tool, um mit oder ohne „add-back“-Therapien schwere menstruelle Blutungen und andere Symptome eines Uterus myomatosus sowie (in einem gewissen Rahmen) das Myomvolumen zu reduzieren.
- Eine Kurzzeittherapie mit 200 mg Linzagolix für maximal sechs Monate führt zu einer signifikanten Volumenreduktion der Myome um fast 50 %. Davon profitieren vor allem Patientinnen mit Kinderwunsch oder vor Kinderwunschbehandlung, um die Fertilitätschancen zu verbessern.
- Linzagolix ist der einzige GnRH-Antagonist ohne fixkombinierte „add-back“-Therapie und erlaubt daher eine weitere Individualisierung der Therapie und ist insbesondere für Patientinnen geeignet, die eine Kontraindikation oder Vorbehalte gegen eine hormonelle „add-back“-Therapie haben.
- Niedergelassene Gynäkologinnen und Gynäkologen sollten im Rahmen einer ersten Triage mit den Myompatientinnen alle Therapieoptionen evaluieren, wobei der medikamentösen Behandlung aufgrund der hohen Effektivität zunächst der Vorzug gegeben werden sollte.

LITERATUR

1. Yang Q et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev* 2022;43(4):678–719
2. Ahrendt HJ et al. Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Arch Gynecol Obstet* 2026;293(6):1243–1253
3. Boosz AS et al. The conservative and interventional treatment of fibroids. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:877–883
4. Foth D et al. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(2):415–426
5. Neis F et al. Uterus myomatosus – Diagnostik und Therapie insbesondere bei Kinderwunsch; *Frauenheilkunde up2date* 2020;14:579–595
6. Toth B et al. Bedeutung der Fertilitätschirurgie bei Kinderwunsch. *Gynäkologische Endokrinologie* 2021;19(2),143–151
7. Spiegel Online 07.04.2003, Focus Online 10.09.2015, Zeit Online 28.08.2022
8. Prütz F, von der Lippe E. Hysterektomie. Robert Koch-Institut Berlin (Hrsg.). GBE kompakt 5(1), www.rki.de/gbe-kompakt (Stand: 06.02.2014)
9. Statistisches Bundesamt, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) – Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) 2022, erschienen am 28.09.2023
10. Manyonda I et al. for the FEMME Collaborative Group. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2020;383:440–451
11. Römer T et al. Behandlung von symptomatischen Myomen mit der transzervikalen ultraschallgesteuerten Radiofrequenzablation-Indikationen, Durchführung, Ergebnisse und Komplikationen-Expertenkonsensus 2020. Teil 2: Die transzervikale Radiofrequenzablation (TRFA) – Methode, Indikationen, Ergebnisse und Vergleich mit anderen Therapien. *Frauenarzt* 2021;3:162–168
12. Davis MR et al. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. *J Womens Health* 2018; 27(10):1204–1214
13. Ming X et al. A prognostic index model for predicting long-term recurrence of uterine leiomyoma after myomectomy. *PLoS One* 2021;16(7):e0254142
14. Rote-Hand-Brief zu Ulipristalacetat 5 mg Tabletten. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Hrsg.), erschienen am 01.02.2021
15. Peitsidis P, Koukoulomati A. Tranexamic acid for the management of uterine fibroid tumors: A systematic review of the current evidence. *World J Clin Cases* 2014;2(12):893–898
16. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17(6):1424–1430
17. Deutsches IVF-Register e.V. (DIR). *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2023;20(5):248–249
18. Hadji P et al. Relugolix- Kombinationstherapie: Eine neue Behandlungsoption bei symptomatischem Uterus myomatosus. *Frauenarzt* 2021;11:776–780
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril* 2017;108(3):416–425
20. Sallée C et al. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med* 2022;11(16):4907
21. Nakashima A et al. Study of uterine kinetics in nonpregnant women using cinemode magnetic resonance imaging. *Repro Med Biol* 2019;18(4):370–377
22. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2019;111(4):629–640
23. Dolmans MM et al. Conservative Management of Uterine Fibroid-Related Heavy Menstrual Bleeding and Infertility: Time for a Deeper Mechanistic Understanding and an individualized Approach. *J Clin Med* 2021;10(19):4389
24. Metwally M et al. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD003857
25. Dolmans MM et al. Intramural myomas more than 3-4 centimeters should be surgically removed before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2021;116(4):945–958
26. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94:324–330
27. Scheurig-Münkler C, Kröncke T. Uterusarterienembolisation symptomatischer Gebärmuttermyome. *Interventionelle Radiologie Scan* 2014;02(02):161–179

28. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Version 5.1, Stand: 1.05.2022
29. Fachinformation Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg Filmtabletten, Stand: 10/2023
30. Römer T et al. Ein neuer GnRH-Antagonist zur Behandlung in der Myomtherapie. Frauenarzt 2024;65:268–273
31. Al Hendy A et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630–642
32. Marjoribanks J et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD004143
33. Stuenkel CA et al. A decade after the Womens health initiative – the experts do agree. Fertil Steril 2012;98:313–314
34. Donnez J et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet 2022;400(10356):896–907

Referenten

PD Dr. med. Fabian Riedel, MHBA
Geschäftsführender Oberarzt Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Heidelberg
Grabengasse 1
69117 Heidelberg

Dr. med. Britta Ruhland
MVZ Kinderwunschzentrum Altonaer Straße
im Gynaekologikum Hamburg GbR
Altonaer Straße 59
20357 Hamburg

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Theramex Germany GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: amazing studio – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Wie hoch ist die Prävalenz von Myomen bei Frauen über 30 Jahren in der allgemeinen gynäkologischen Praxis in Deutschland?

- Etwa 10 %
- Etwa 25 %
- Etwa 50 %
- Etwa 65 %
- Etwa 80 %

? Welches Symptom kann durch ein oder mehrere Myome verursacht werden?

- Blutungsstörungen
- Dysmenorrhoe
- Unterbauchbeschwerden
- Fertilitätsstörungen
- Alle Aussagen sind richtig.

? Die Lokalisation von Myomen wird mit der FIGO-Klassifikation beschrieben. Welche Lokalisation entspricht der FIGO-Klasse 4?

- Submukös, intrakavitär, gestielt
- Submukös, ≥ 50 % intramural
- Intramural
- Subserös, ≥ 50 % intramural
- Subserös, gestielt

? Welche Aussage zur Uterusarterienembolisation (UAE) ist falsch?

- Es handelt sich um ein interventionelles Verfahren zur Myomtherapie.
- Eine UAE ist auch bei multiplen Myomen möglich.
- Eine UAE kann auch bei eingeschränkter OP-Fähigkeit oder bei multiplen Voroperationen mit erhöhter operativer Morbidität durchgeführt werden.
- Das Verfahren wird von Gynäkologen angewendet.
- Bei der UAE werden mit einem Katheter kleine Kunststoffpartikel über beide Äste der Arteria uterina in die das Myom versorgenden Gefäße injiziert.

? Welche Aussage zu den medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung von Myomen ist richtig?

- Ulipristalacetat ist ein sehr wirksamer selektiver Progesteronrezeptor-Modulator, der seit 2021 aufgrund von Berichten über Leberschädigungen nur noch sehr eingeschränkt zur Myomtherapie zugelassen ist.
- Eine Antikonzeption mit Gestagenen (Minipille) oder kombinierten Kontrazeptiva stellt eine sehr effektive kausale Therapie zur Behandlung von multiplen Uterusmyomen dar.
- Antifibrinolytika wie Tranexamsäure führen zu einer deutlichen Volumenreduktion von Myomen.
- GnRH-Agonisten können wie GnRH-Antagonisten oral appliziert werden.
- Keine Antwort ist richtig.

? Durch welchen Faktor können Myome eine Sterilität induzieren?

- Verformung des Cavum uteri
- Verminderte endometriale Durchblutung
- Erhöhte (dysfunktionelle) uterine Kontraktilität
- Molekulare Veränderungen (Zytokine, Interleukin-10 etc.)
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zur Uterusarterienembolisation (UAE) ist richtig?

- Eine Strahlenbelastung ist nicht vorhanden.
- Die endometriale Durchblutung wird verbessert.
- Erhöhte Abortraten wurden nach einer UAE nicht beobachtet.
- Eine akzidentelle Embolisation ovarieller Gefäße mit nachfolgender Reduktion der ovariellen Reserve ist möglich.
- Der Mindestabstand zwischen einer UAE und einem Schwangerschaftseintritt beträgt zwei Monate.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Therapie mit GnRH-Agonisten und -Antagonisten ist falsch?

- GnRH-Antagonisten binden kompetitiv an GnRH-Rezeptoren der Hypophyse.
- GnRH-Agonisten werden einmal täglich oral eingenommen.
- Bei der Therapie mit GnRH-Agonisten kommt es nicht zu einer sofortigen Suppression der LH- und FSH-Produktion, sondern zu einem kurzfristigen Anstieg, dem sogenannten „flare-up“.
- Die Gonadotropin-Suppression führt zu einer Reduktion der Östradiolkonzentration im Serum.
- Linzagolix und Relugolix sind GnRH-Antagonisten.

? Welche Aussage zur „add-back“-Therapie (ABT) ist richtig?

- Die „add-back“-Therapie besteht aus Östradiol in Kombination mit einem Gestagen.
- Durch eine „add-back“-Therapie können hypoöstrogene Symptome gelindert werden, die durch die Suppression der LH- und FSH-Sekretion ausgelöst werden.
- Die ABT wirkt einem übermäßigen Knochendichteverlust entgegen, wenn GnRH-Antagonisten langfristig in der vollen Suppressionsdosis verabreicht werden.
- Bei Patientinnen mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel einem Alter über 35 Jahre, einem Body-Mass-Index $>30 \text{ kg/m}^2$ oder einer früheren thromboembolischen Erkrankung, nimmt das Thromboemboliserisiko unter einer oralen „add-back“-Therapie zu.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zu Linzagolix ist falsch?

- Von Linzagolix sind zwei Dosierungen (100 und 200 mg) zugelassen, die jeweils einmal täglich oral einzunehmen sind.
- Linzagolix wird als fixe Kombination in einer Tablette zusammen mit einer „add-back“-Therapie verfügbar sein.
- Linzagolix ist zugelassen zur Behandlung von mäßigen bis schweren Symptomen von Uterusmyomen.
- 100 mg Linzagolix pro Tag führen zu einer partiellen E2-Suppression.
- Die „add-back“-Therapie kann bei einer Behandlung mit Linzagolix individuell gewählt werden.