

FORTBILDUNG

Progesteronrezeptormodulatoren

Eine neue Möglichkeit in der konservativen Myomtherapie

Die medikamentöse Myomtherapie erhält mit den Progesteronrezeptormodulatoren (PRM) eine Behandlungsvariante, die nebenwirkungsarm, einfach anwendbar und preisgünstig ist. Vor allem das Leitsymptom – die verstärkte Blutung – kann durch PRM für einige Monate positiv beeinflusst werden.

Le traitement médicamenteux des myomes (fibromes utérins), avec l'apparition de modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone, se voit enrichi d'une variante thérapeutique simple, peu coûteuse, dépourvue d'effets secondaires notables. Celle-ci permet d'influencer positivement le symptôme phare des fibromes, c'ad les saignements dysfonctionnels importants, pendant plusieurs mois.

Schon bei jungen Frauen zwischen 30 und 40 Jahren finden sich in den gynäkologischen Routinekontrollen nicht selten grössere Myome. Je nach Lage können damit unterschiedliche Symptome verbunden sein. Submuköse und intramurale Myome verursachen oftmals Blutungsstörungen im Sinne von Menorrhagien oder Hypermenorrhoe. Meist leiden betroffene Frauen an einer konsekutiven Anämie mit entsprechender Leistungseinschränkung. Dagegen sind auch sehr grosse subseröse Myome häufig oligosymptomatisch, sie machen sich allenfalls bemerkbar durch Blähungen oder ein Druckgefühl auf die Blase. Eine Nierenstauung sollte sonografisch ausgeschlossen werden.

Myome sind immer gutartig und kommen typischerweise multipel vor. Das sonografische Bild ist auch bei benignen Myomen heterogen. Myome präsentieren sich als Rundherde, sie können hyperechogen oder echoarm sein. Nekrotisierende Myome liefern typischerweise ein inhomogenes Schallbild, das oft zum in der Regel



Dr. med.
Christina Schlatter Gentinetta
Zürich

unbegründeten Verdacht eines malignen Tumors führt. Dagegen besteht das viel seltenere Leiomyosarkom meist nur aus einem einzigen, rasch wachsenden Rundherd. Die Primärdiagnostik des Uterus myomatosis erfolgt mittels Palpation und Ultraschall. Im Zweifelsfall kann ein MRI zur ergänzenden Diagnostik sinnvoll sein. Sicherheit bringt erst die operative Entfernung des Knotens, und selbst dann ist für die Pathologie bisweilen die Abgrenzung zwischen einem zellreichen Myom und einem low-grade Leiomyosarkom sehr schwierig. Myome wachsen hormonabhängig. Nach der Menopause sollten deshalb keine neuen Myome entstehen, und ohne Hormonersatztherapie werden vorbestehende Myome in der Regel deutlich kleiner.

Therapieoptionen

Die Therapiewahl richtet sich einerseits nach den spezifischen Symptomen, andererseits nach dem Kinderwunsch.

Asymptomatische Frauen benötigen häufig überhaupt keine Therapie. 6 Monate nach der Erstdiagnose empfehlen wir eine sonografische Verlaufskontrolle, um die Wachstumstendenz besser einschätzen zu können. Eine prophylaktische Behandlung zum

Vorbeugen von noch nicht vorhandenen Symptomen wird nicht empfohlen (1).

Zur Behandlung von myombedingten Symptomen ist bei abgeschlossener Familienplanung die Hysterektomie die effizienteste Methode. Alternativ kann bei entsprechender Infrastruktur eine Myomembolisation durchgeführt werden, die allerdings postinterventionell ein gutes Schmerzmanagement benötigt. Bei Wunsch nach Organerhalt können einzelne Myome je nach Grösse und Lage laparoskopisch oder offen entfernt werden. Die Frauen müssen allerdings darüber informiert werden, dass im Verlauf die Myome häufig wieder wachsen oder neu entstehen. Je nach Ausmass der Myomektomie wird im Falle einer Schwangerschaft aufgrund der erhöhten Rupturgefahr die primäre Sectio empfohlen.

Nur für submuköse Myome ist ein negativer Effekt auf die Fruchtbarkeit belegt. Bei Frauen mit habituellen Aborten sollten submuköse Myome hysteroskopisch reseziert werden. Dasselbe gilt für Blutungsstörungen aufgrund von submukösen Myomen.

Junge Frauen mit offener Familienplanung werden ermuntert, möglichst schnell schwanger zu werden. Im ersten Drittel der Schwangerschaft muss mit einem starken Wachstum der Myome gerechnet werden, und auch das Risiko einer Myomnekrose ist in der Schwangerschaft erhöht.

Zusammenfassend benötigen asymptotische Frauen mit einem Uterus myomatosus keine Therapie. Bei abgeschlossener Familienplanung und ausgeprägten Symptomen ist die Hysterektomie die effizienteste Therapie. Neben diesen klaren Situationen gibt es aber viele betroffene Frauen, die zwar Symptome therapieren möchten, sich jedoch nicht oder noch nicht für eine Hysterektomie entscheiden können. Für dieses Kollektiv besteht weiterhin Bedarf nach einer nebenwirkungsarmen, effektiven konservativen Therapiemöglichkeit.

Im Vergleich zum normalen Myometrium verfügen Myome über eine erhöhte Rezeptorendichte für Östrogen und Gestagene. Viele medikamentöse Konzepte in der Myomtherapie basieren auf dieser Grundlage.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten induzieren eine postmenopausale Hormonlage und haben so eine nachweisliche Wirkung auf die Myome. Allerdings verursacht diese Therapie stark beeinträchtigende Hormonausfallerscheinungen wie Hitzewallungen, die teilweise mit einer Add-back-Therapie beeinflusst werden können. Längerfristig ist die Therapiedauer durch den Knochenmineralisationsverlust limitiert. Nach Absetzen der Therapie kommt es zu einem raschen Grössenwachstum der Myome.

Progesteronrezeptormodulatoren

Progesteronrezeptormodulatoren (PRM) bieten eine seit Jahren erforschte spannende Alternative. Sie sind einfach anzuwenden, preisgünstig und nebenwirkungsarm. In Frage kommen PRM mit hauptsächlich antagonistischen Eigenschaften. So werden Progesteronrezeptoren reduziert und angiogenetische Wachstumsfaktoren downreguliert. Die zyklische Ovarfunktion wird durch das Medikament aufgehoben, das hormonelle Milieu entspricht ungefähr der frühen Follikelphase. Obwohl die Mehrheit der Frauen unter PRM nicht ovuliert, wird zusätzlich eine nicht hormonelle Kontrazeption empfohlen.

Interessant ist die Frage, ob PRM den protektiven Effekt von Progesteron auf das Endometrium aufheben könnten. Unter Therapie mit Mifepriston erscheint das Endometrium sonografisch eindrücklich hochaufgebaut mit zystischen Veränderungen (2). Endometriumhyperplasien wurden in den älteren Publikationen

histologisch bis zu 28% beschrieben, jedoch ohne Atypien (3). Zur Zeit geht man trotz des Fehlens von Langzeitstudien davon aus, dass die Endometrium-Verbreiterung unter PRM durch eine zystisch-glanduläre Dilatation und nicht durch eine Hyperplasie verursacht wird (4). Die Veränderungen werden trotz des auffälligen, nicht-physiologischen Aspektes als benigne klassifiziert (5). Es wird der Begriff „PRM-associated endometrial changes (PAECs)“ zur Bezeichnung vorgeschlagen (5).

Welche Frauen mit Uterus myomatosus profitieren am ehesten von einer PRM-Therapie?

Zum Beispiel die 30-jährige Frau mit einem 7 cm grossen Myom, die aufgrund ihrer persönlichen Situation die Schwangerschaft noch etwas hinauszögern möchte. Oder etwa die 48-jährige Frau, die sich nicht von der Gebärmutter trennen möchte, jedoch unter anämisierender Hypermenorrhoe leidet.

Welche Präparate sind in der Schweiz verfügbar?

Mifepristone

Mifepriston ist unter dem Namen Mifegyne® in Tabletten à 200 mg zugelassen für den medikamentösen Schwangerschaftsabbruch. Kontraindikationen sind die chronische Nebenniereninsuffizienz sowie schweres, nicht kontrollierbares Asthma.

Für die Indikation Myomtherapie ist Mifepriston nicht zugelassen. Eine Indikationsausweitung der „Abtreibungspille“ ist in nächster Zeit auch nicht zu erwarten. Mifepriston wurde bei insgesamt 166 Frauen in einer täglichen Dosierung von 5–50 mg zur Therapie des Uterus myomatosus untersucht (6–9). Die Wirkung war unabhängig von der Dosis. Die tägliche Anwendung führte zu einer Grössenreduktion der Gebärmutter von 27–49% bzw. der Myome von 26–74%. Auch Symptome wie Dysmenorrhoe, Menorrhagie und Druckgefühl wurden signifikant reduziert (6). In 63–100% trat eine Amenorrhoe auf (6).

Die Amenorrhoe wird von den meisten Frauen positiv bewertet. Hitzewallungen können auftreten. Sie werden von ungefähr einem Drittel der Fälle rapportiert, jedoch deutlich weniger ausgeprägt als unter Therapie mit GnRH-Analoga. Endometriumhyperplasien werden beschrieben, jedoch ohne Nachweis von Atypien. Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Nervosität, Appetitverlust können gelegentlich auftreten. Auch Transaminasenerhöhung wurde in 4% gefunden, jedoch ohne klinische Relevanz. Trotz der antigluco-corticoiden Wirkung von Mifepriston wurden unter Therapie vereinzelt erhöhte Cortisol-Spiegel beobachtet. Der Einfluss auf eine bestehende Cortisontherapie ist nicht bekannt.

Eigene Erfahrungen

Seit Jahren wenden wir in ausgewählten Fällen dieses Medikament an und haben sehr gute Erfahrungen damit gemacht. Wir lassen uns via Magistralrezeptur Kapseln à 5 mg Mifepriston herstellen und besprechen im Consent mit der Patientin den „off-label use“.

Konkret hat sich ein Vorgehen mit den folgenden Voraussetzungen für eine Mifepristontherapie bewährt:

- ▶ therapiebedürftiger Uterus myomatosus (gut: Leitsymptom Hypermenorrhoe, Menorrhagie, auch bei Druckbeschwerden möglich)
- ▶ kein aktueller Kinderwunsch (kein Kinderwunsch im nächsten Jahr)
- ▶ sprachliche Verständigung problemlos möglich (Information über off-label use)

Vor Therapiebeginn wird die Grösse von Uterus und Myomen standardisiert dokumentiert. Die Patientin erhält ein schriftliches Informationsblatt. Wir kontrollieren die Frauen nach 6 und 12 Wochen in Bezug auf Nebenwirkungen und Effektivität der Therapie. Nach drei Monaten wird eine Abbruchblutung induziert, entweder mittels Therapiepause für 2 Wochen oder durch eine Progesterongabe. Bei guter Wirkung und Verträglichkeit führen wir die Therapie mit Mifepristone anschliessend nochmals 12 Wochen weiter.

Ulipristalacetat

Ulipristal ist in der Schweiz als ellaOne® seit Dezember 2012 als Notfallkontrazeptivum zugelassen. Seit August 2013 gibt es in der Schweiz die Zulassung für Ulipristal als Esmya® in einer Dosierung von 5mg zur „vorübergehenden Behandlung der Symptome eines Uterus myomatosus bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter zur Überbrückung der Zeitdauer bis zu einer definitiven Myom-Therapie“.

Der Wirksamkeitsnachweis von Ulipristalacetat stützt sich auf die beiden vom Hersteller gesponsorten Phase-III-Studien, die 2012 im *New England Journal of Medicine* publiziert wurden. Beide Studien sind doppelblind-randomisiert geführt. Eingeschlossen wurden Frauen mit symptomatischen Blutungsstörungen und Myomen. Das primary outcome beider Studien ist nicht die direkte Wirkung auf die Myomgrösse, sondern die Blutungskontrolle. Die PEARL-I-Studie vergleicht Ulipristal 5 mg (n=96) bzw. 10mg tgl. (n=98) über 13 Wochen gegen Placebo (n=48) bei Patientinnen mit anämischer Menorrhagie und Myomen (10). Die Dosis von 5 mg tgl. führte zu einer Reduktion der Myomgrösse von 21%. Endometriumhyperplasien wurden keine festgestellt. Die PEARL-II-Studie untersucht an 307 Patientinnen Ulipristal gegen Leuprolide 1xmonatlich. Im Vergleich zum GnRH-Agonisten führte Ulipristal rascher zu einer Besserung der Menorrhagien („flare-up“ bei Leuprolide) und schnitt signifikant besser ab bezüglich Wallungen (11% in der Ulipristalgruppe) (11). Allerdings zeigte diese Studie auch eine signifikant schlechtere Grössenreduktion des Uterus durch Ulipristal im Vergleich zu Leuprolide (20 vs. 47%). Die Nachbeobachtung im Subkollektiv derjenigen Frauen, die anschliessend nicht operiert wurden, zeigte jedoch einen länger anhaltenden Therapieeffekt für Ulipristal in Bezug auf die Myomvolumenreduktion. Diese Beobachtung ist konsistent mit früheren Studien zu Mifepriston (9) und steht im Gegensatz zum raschen Wachstum der Myome nach Absetzen von GnRH-Agonisten. Zusammenfassend war Ulipristal in den beiden Phase-III-Studien in Bezug auf die Blutungskontrolle besser als Placebo und non-inferior gegen Leuprolide. Ungefähr drei Viertel der Frauen wurden amenorrhöisch. Das Nebenwirkungsprofil von Ulipristal war besser als bei Leuprolideacetat, insbesondere in Bezug auf Hitzewallungen und Knochenabbau.

Die Dauer der Behandlung ist auf 3 Monate beschränkt, da die Zulassungsstudien nur über diesen Zeitraum erfolgt sind.

Dr. med. Christina Schlatter Gentinetta

FMH Gynäkologie und Geburtshilfe
Sonneggstrasse 55, 8006 Zürich
schlatter.gentinetta@bluewin.ch

Take-Home Message

- ◆ Die medikamentöse Myomtherapie erhält mit den Progesteronrezeptormodulatoren eine nebenwirkungsarme Therapievariante. Insbesondere das Leitsymptom verstärkte Blutung kann durch PRM für einige Monate positiv beeinflusst werden
- ◆ Es gilt aber immer noch der Grundsatz, dass mit einer medikamentösen Therapie in erster Linie Zeit gewonnen wird. Myome werden nicht langfristig zum Verschwinden gebracht
- ◆ Sinnvolle Behandlungseinsätze bieten sich an zur Vereinfachung einer geplanten operativen Myomentfernung, zum Überbrücken der Wartezeit bei grundsätzlich offener, jedoch aktuell nicht realisierbarer Familienplanung oder kurz vor Eintreten der Menopause

Message à retenir

- ◆ Le traitement médicamenteux des fibromes utérins gagne avec les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone une variante thérapeutique avec peu d'effets secondaires. Ce sont surtout les saignements importants qui sont améliorés, et ceci pendant plusieurs mois.
- ◆ Toutefois, le traitement médicamenteux des fibromes n'est pas curatif. A long terme, ils ne disparaîtront pas. Le traitement médicamenteux permet en premier lieu de gagner du temps.
- ◆ Un traitement médicamenteux des fibromes est indiqué surtout pour rendre un traitement curatif chirurgical plus facilement réalisable, pour rester conservateur en cas de planning familial incomplet sans désir de grossesse immédiat ou à l'approche de la ménopause.

Literatur:

1. Kanad. Guidelines: Levebvre G et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(5):396-418
2. Baird DT et al. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium *Human Reprod* 2003;18:61-8
3. Eisinger SH et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003;101:243-50
4. Talaulikar VS, Manyonda I. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. *Eurp J Obstet Gynecol reprod biology* 2012;165(2):135-40
5. Mutter GL et al. The spectrum of endometrial pathology in duced by progesterone receptro modulators. *Mod Pathol* 2008;21:591-8
6. Steinauer J et al. Systematic review of mifepristone for uterine leiomyomatoma. *Obstet Gynecol* 2004;10:1331-6.
7. Fiscella K et al. Effect of Mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size. *Obstet Gynecol* 2006;108:1381-7.
8. Ramachandran S et al. RU486 inhibits expression of lysophosphatic acid induced glycodeilin. *Obstet Gynecol* 2005;192:1285-94.
9. Eisinger SH et al. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:227-33.
10. Donnez J et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J med* 2012;366(5):409-20. PEARL I
11. Donnez J et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366(5):421-32. PEARL II