

Myome – häufigste solide Tumoren der Frau

# Individualisierte Therapie des Uterus myomatosus

Myome sind die häufigsten soliden Tumoren des weiblichen Genitaltraktes. Die tatsächliche Prävalenz ist nicht bekannt. Mehr als 50% der Myome sind asymptomatisch. Es handelt sich um gutartige und hormonsensitive Tumoren.

In 20–30% der Fälle erfolgt eine Hysterektomie zur Behandlung von Myomen, so **Priv. Doz. Dr. med. Amadeus Hornemann**, Mannheim. Eine Indikation zur Intervention besteht immer, wenn Myome symptomatisch werden oder wenn Myome rasch an Grösse zunehmen. Asymptomatische Myome bedürfen primär keiner Therapie. Die individualisierte Myomtherapie kann chirurgisch, medikamentös oder radiologisch erfolgen.

## Chirurgische und radiologische Therapieoptionen

Neben Hysterektomie und Myomnukleation erfolgen in Deutschland pro Jahr etwa 175 000 stationäre Krankenhausaufenthalte aufgrund von Myomen. Ein häufig angewandtes Verfahren ist die Embolisation uteriner Arterien. Wird die Blutzufuhr gestoppt, schrumpfen sie oder gehen ganz zugrunde. Ein neueres Verfahren stellt der fokussierte Ultraschall dar. Dabei wird dem Myomgewebe im Kernspintomographen mittels fokussiertem Ultraschall so grosse Hitze zugeführt, dass es abstirbt.

## SPRM und klinische Daten zu Ulipristalacetat (Esmya®)

Bei der neuen Substanzklasse der selektiven Progesteron-Rezeptor Modulatoren (SPRM) handelt es sich um steroidale Moleküle, die den Progesteron-Rezeptor besetzen und je nach Vorhandensein von Koaktivatoren oder Korepressoren eine agonistische oder antagonistische Wirkung zeigen und dies mit sehr vielversprechenden Resultaten. Die bisherige Therapie-Entwicklung ist aber aufgrund starker Nebenwirkungen (Operationen erfordernde Endometriumveränderungen) in der Phase-III abgebrochen worden. Aus der Substanzklasse der SPRM ist die „Abtreibungspille“ RU-486 (Mifepriston®) weiterentwickelt und zur Marktreife gebracht worden, das gleiche gilt für die „Pille danach“ Ulipristalacetat (Esmya®). Ulipristalacetat (UPA) induziert selektiv durch Aktivierung der Caspase-3 die Apoptose in Myom-Zellen, nicht aber im Myometrium.

Die Zulassung von UPA erfolgte aufgrund der Studien PEARL I und II. PEARL I verglich in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III Studie UPA (5 mg und 10 mg/Tag) mit Placebo bei symptomatischen Myom-Patientinnen mit sekundärer Anämie. Die Wirkung wurde anhand der PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart) beurteilt. Alle Patientinnen hatten einen PBAC >100 zu Beginn der Therapie. Unter 5 mg UPA wurde eine Blutungskontrolle (PBAC <75) bei 91,5% der Patientinnen erreicht, gegenüber 19% der Patientinnen unter Placebo ( $p < 0.001$ ). 73% der Patientinnen hatten nach 10 Tagen eine Amenorrhoe. Die Veränderung des Myomvolumens betrug unter 5 mg UPA -21,22% gegenüber +3% unter Placebo ( $p = 0.002$ ). Sowohl die 5 mg als auch die 10 mg Dosierung von UPA verbesserten die Lebensqualität signifikant ( $p = 0.001$  und  $p < 0.001$ ).

In PEARL II, einer doppelblinden, doppel-Dummy, Phase-III Studie, wurde UPA (5 mg und 10 mg/Tag) mit dem GnRH Agonisten Leuporelin (3,75 mg alle 4 Wochen) verglichen. UPA reduzierte

| TAB. 1 Medikamentöse Therapieoptionen                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intervention                                                               | Vorteile                                                                                                                                                                                                                                   | Nachteile                                                                                                                                                                                                     |
| GnRH Analoga                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uteruserhalt</li> <li>• Fertilitätserhalt</li> <li>• Nicht-invasiv</li> <li>• Keine Menstruation</li> <li>• Verminderung der Myomgrösse</li> <li>• Bisher einzige zugelassene Therapie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klimakterische Beschwerden</li> <li>• Entmineralisierung des Knochens</li> <li>• Begrenzt auf 6 Monate</li> <li>• Nach Therapieende erneutes Myomwachstum</li> </ul> |
| Antifibrinolytika<br>Orale Kontrazeptiva<br>Gestagene<br>Levonogestrel-IUD | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uteruserhalt</li> <li>• Fertilitätserhalt</li> <li>• Nicht-invasiv</li> <li>• Langzeitanwendung</li> </ul>                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oft ineffektiv</li> <li>• Kaum Reduktion der Myomgrösse</li> <li>• Begrenzte Blutungsreduktion</li> <li>• Keine Indikation</li> </ul>                                |

die starken Blutungen bei über 90% der Patientinnen. Die UPA-Wirkung trat nach 5 Tagen ein (nach 30 Tagen für Leuporelin). Die Reduktion des Myomvolumens war für UPA anhaltend. 6 Monate nach Behandlungsende war der Unterschied zu Leuporelin statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Die Reduktion des Myomvolumens unter UPA war unabhängig vom Sitz des Myoms. UPA war sehr gut verträglich und die Östradiol-Werte blieben im Normbereich. In PEARL II wurden unter Leuporelin in 60,4% Hitzewallungen registriert (davon 39,6% moderat bis schwer). Unter UPA 5 mg wurden 23,7% Hitzewallungen registriert, davon 11,3% moderat bis schwer.

## Kontraindikationen, Thrombosegefahr und Verhütung

Kontraindikationen für UPA sind Überempfindlichkeit gegen UPA, Schwangerschaft, Stillzeit, Genitalblutung unbekannter Ursache oder nicht aufgrund eines Gebärmutter-Myoms, Erkrankungen der Gebärmutter-, des -halses und Brustkrebs.

Für UPA 5 mg gibt es derzeit keine Hinweise auf ein Risiko für Thrombosen oder arterielle/venöse thromboembolische Ereignisse.

Die gleichzeitige Gabe von UPA 5 mg und hormoneller Kontrazeptiva/Gestagene kann zu reduzierter Wirkung führen. Die Verhütung mit nicht-hormonellen, bevorzugt Barrieremethoden, wird während der UPA Therapie empfohlen.

▼ red

Quelle: Satelliten-Symposium "Individualisierte Therapie des Uterus myomatosus" unterstützt von Gedeon Richter, 17. OSGG, Näfels, 14.11.14

## Fazit

- Myome sind die häufigsten soliden Tumoren des weiblichen Genitaltraktes
- Aktuelle Therapien sind Hysterektomie, Myomnukleation, Endometriumablation, uterine Arterien-Embolisation, fokussierter Ultraschall, medikamentöse Therapie
- Es besteht Bedarf an einer Erweiterung des therapeutischen Spektrums
- Zwei Phase-III Studien mit Ulipristalacetat zeigten sehr gute Ergebnisse
- Ulipristalacetat 5 mg ist bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter zur Überbrückung bis zu einer definitiven Myomtherapie zugelassen
- UPA zeigt ein schnelles Eintreten einer Amenorrhoe und verbessert die Lebensqualität auf das Niveau gesunder Frauen
- UPA verringert das Myomvolumen mit anhaltendem Effekt und verbessert die präoperative Situation, u.a. durch Anhebung des Hämoglobinwerts
- UPA führt nach Therapieende zu einer schnellen Rückkehr zu einem normalen Zyklus und bedingt keine Veränderung der Serum-Östrogen-Spiegel