

WISSEN AKTUELL

SGGG-Kongress, Lugano: Konservative Myomtherapien bei Frauen mit und ohne Kinderwunsch

Bilanz und Perspektiven

Uterusmyome sind nicht nur die häufigsten Tumoren bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter, sondern auch der häufigste Grund für eine Hysterektomie. Für symptomatische Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch besteht daher grosses Interesse an konservativen Therapieverfahren – mit Erhalt der Gebärmutter und guten Chancen für eine spätere Schwangerschaft. Über die verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen berichtete Universitätsprofessor Prof. Dr. med. Ludwig Wildt, Innsbruck. Sein Schwerpunkt lag auf den neu zugelassenen selektiven Progesteron-Rezeptormodulatoren (SPRM) wie Ulipristalacetat und auf Studiendaten zur präoperativen Myomtherapie.



Prof. Dr. med.
Ludwig Wildt

Bei den Myomen handelt es sich per definitionem um gutartige Wucherungen der glatten Muskulatur der Gebärmutterwand, doch darf diese Benignität nicht zur Bagatellisierung verleiten. Diese häufigsten Tumoren bei Frauen im gebärfähigen Alter weisen eine hohe Prävalenz auf. Man geht davon aus, dass 4 von 10 Frauen bis zum 35. Lebensjahr Myome haben; bis zur Menopause erhöht sich die Prävalenzrate auf 70%. Nicht alle Frauen klagen über Beschwerden, doch bei der Mehrzahl entwickeln sich belastende Symptome, welche die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Schwere Menstruationsblutungen (Menorrhagien), Unterbauschmerzen, Infertilität, Fehlgeburten, Frühgeburten, aber auch urogenitale Symptome und Thromboseneigung sind häufige Gründe für eine gynäkologische Konsultation.

Umgebungs- und Lifestylefaktoren, genetische Prädisposition und ethnische Besonderheiten scheinen in der Ätiologie der Myome

Myomentstehung – noch manche offenen Fragen

Umgebungs- und Lifestylefaktoren, genetische Prädisposition und ethnische Besonderheiten scheinen in der Ätiologie der Myome

eine Rolle zu spielen, erklärte Prof. Wildt. Es kommt zu einer verstärkten Expression proinflammatorischer und profibrotischer Gene, die unter dem zyklischen Einfluss von Estrogen und Progesteron (Menstruationszyklus), Proliferation und Tumorstadium begünstigen. Als wichtigstes profibrotisches Zytokin mit hoher Expression in Myomen wird der Transforming Growth Factor TGF- β angesehen.

Ziele einer medikamentösen Myomtherapie

Als Ziele der konservativen Therapie nannte der Experte die Behandlung schwerer Menstruationsblutungen, die Reduktion der Myomgröße (bis hin zum völligen Verschwinden des Fibroids), eine Verbesserung der Fertilität mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft und eine verbesserte Operabilität grosser Myome. Bei der Abwägung zwischen chirurgischen und konservativen Massnahmen müssen viele Faktoren berücksichtigt werden, wobei die Frage nach der Familienplanung essentiell ist. Besteht ein unerfüllter Kinderwunsch? Sind weitere Schwangerschaften geplant? Wie steht die Patientin zur Hysterektomie – sollte diese unbedingt vermieden werden oder kommt sie durchaus – angesichts abgeschlossener Familienplanung – in Frage. Weiterhin muss man die Nachhaltigkeit der verschiedenen Behandlungsoptionen mit jeder Patientin besprechen.

Moderne Optionen einer medikamentösen Myomtherapie

Prof. Wildt verwies auf eine ganze Reihe von endokrinen Therapieverfahren, die in erster Linie zusammen mit organerhaltenden Operationen eingesetzt werden:

- ▶ Gestagene (Dienogest, Levonorgestrel-Intrauterinsystem, Lynestrenol), kombinierte orale Kontrazeptiva
- ▶ Danazol
- ▶ Antiöstrogene (selektive Estrogen-Rezeptormodulatoren (SERMs))
- ▶ Aromatase-Inhibitoren

Diese Therapieoptionen haben sich als wenig wirksam erwiesen.

- GnRH-Analoga wie Leuprorelin oder Decapeptyl
- Selektive Progesteron-Rezeptormodulatoren (SPRM) wie Mifepriston oder Ulipristalacetat.

Seit über 20 Jahren ist bekannt, dass sich Myome mit GnRH-Analoga zumindest vorübergehend verkleinern lassen, wobei der Referenz auf eigene Studien verweisen konnte. Darüber hinaus kann die Fertilität verbessert werden. Allerdings standen der breiten Anwendung teilweise unangenehme Nebenwirkungen entgegen (vor allem Hitzewallungen und eine Abnahme der Knochendichte). Durch gezielte Add-back-Therapien (mit tief dosierten Estrogenen) hat man diese unerwünschten Effekte abzumildern versucht, musste dafür jedoch eine möglicherweise verminderte Wirksamkeit der GnRH-Analoga in Kauf nehmen.

Studiendaten zu Ulipristalacetat (UPA), einem auch in der Schweiz zugelassenen SPRM

Der selektive Progesteron-Rezeptormodulator ist in einer Dosierung von 1 x täglich 5 mg für die Behandlung von Uterusmyomen, die mittelschwere bis schwere Symptome verursachen, zugelassen. Über die Hypophyse wird die Ovulation gehemmt und eine Amenorrhoe induziert. Im Unterschied zu den GnRH-Analoga werden die Serum-Estradiolspiegel durch die SPRM nicht verändert, die gemessenen Werte bleiben auf physiologischem Niveau (Mittelwert der folliculären Phase), so Prof. Wildt. Durch einen proliferationshemmenden Effekt und Apoptoseinduktion kommt es zur Verringerung der Myomgröße. Durch einen zusätzlichen Effekt auf das Endometrium wird die Menstruationsblutung gestoppt.

Im kürzlich publizierten Expertenbrief Nr. 43 der SGGG (Kommission Qualitätssicherung, Präsident Prof. Surbek) wurden aktuelle Empfehlungen zur Therapie mit UPA gegeben (1).

PEARL-I-Studie: In diese randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie der Phase-III wurden Frauen mit symptomatischen Myomen eingeschlossen, die über 3 Monate entweder mit täglich 5 mg

oder 10 mg UPA oder einem Plazebo behandelt wurden. Da alle Frauen anämisch waren, erhielten sie zusätzlich eine Eisensubstitution. Bei > 90% der Frauen in den beiden Verum-Gruppen sistierten die schweren Blutungen innerhalb von 7 Tagen und das Myomvolumen bildete sich zurück. In der **PEARL-II-Studie** (mit ähnlichem Design) wurden die beiden UPA-Dosierungen mit einmal monatlicher Gabe von Leuprorelin verglichen – ohne zusätzliche Eisensubstitution. Auch in dieser Studie profitierten die prämenopausalen Frauen - mit Hypermenorrhoe aufgrund von Myomen und geplanter operativer Therapie – von UPA. Die Blutungskontrolle unter UPA trat signifikant schneller ein als unter dem GnRH-Agonisten (7 Tage vs. 30 Tage). Ein weiterer ganz entscheidender Vorteil: unter UPA blieben die Estradiolspiegel im physiologischen Bereich, während in der Kontrollgruppe eine starke Abnahme zu verzeichnen war, verbunden mit belastenden Hitzewallungen bei etwa 40% der Frauen. Darüber hinaus blieb im Follow-up bei Patientinnen, die nach 3 Monaten nicht operiert wurden, die Volumenreduktion bei den drei grössten Myomen über 6 Monate annähernd erhalten, während es bei den mit Leuprorelin Behandelten zu erneutem signifikantem Wachstum kam. Innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende (UPA) hatte sich der Zyklus normalisiert vs. 6 Wochen im Kontrollarm. In der **PEARL-III-Extensionsstudie** zur Langzeitanwendung von 10 mg UPA (4 Zyklen à 3 Monate) kam es bei bei etwa 80% der Frauen zu einer mindestens 25%igen Volumenreduktion der drei bei Baseline sonografisch grössten Myome.

Der UPA-Effekt auf die Fertilität muss noch in weiteren Studien evaluiert werden. Erste ermutigende Resultate aus den drei PEARL-Studien liegen bereits vor: Von 52 mit UPA behandelten Frauen gaben 21 einen Kinderwunsch an und 18 wurden schwanger. Bei 6 kam es zu einer Fehlgeburt und 12 brachten ein gesundes Kind zur Welt.

▼ Dr. Renate Weber

1. Stute, P et al. Expertenbrief Nr. 43 der SGGG. Ulipristalacetat für die Therapie von Uterusmyomen. Gynäkologie 2015; 2: 28-31

ANKÜNDIGUNG



Vol. 5 – Ausgabe 5 – Oktober 2015

Was bietet Ihnen die kommende Ausgabe?

FORTBILDUNG ➔ Chemotherapie bei gynäkologischen Tumoren
Infektionen im Wochenbett
Candida-induzierte Entzündungen

KONGRESS SGGG-Jahreskongress, Lugano – Teil 2