



Aktuelle Empfehlungen

Medikamentöse Therapie von Myomen

Myome sind die häufigsten gynäkologischen Tumoren und können zu chronischen und einschränkenden Beschwerden führen. Bei Wunsch nach Uterus- oder Fertilitätserhalt stellt die medikamentöse Behandlung einen wichtigen Behandlungspfeiler dar.

Der nachfolgende Artikel soll die aktuellen Therapeutika und deren Charakteristika in einer Übersicht darstellen.

Einleitung

Myome sind die häufigsten gutartigen gynäkologischen Tumoren – bei 50–60% aller Frauen finden sich Myome (bis 70% im Alter von 50 Jahren).¹ In Hysterektomiepräparaten fanden sich sogar Myome bei 77%² – somit kann also fast von einer normalen Erscheinung gesprochen werden, welche oft auch asymptomatisch verläuft. Dennoch sind rund 30% der von Myomen betroffenen Frauen symptomatisch, wobei die Beschwerden in

- Blutungsstörungen (AUB = «abnormal uterine bleeding»: Menorrhagien, Hypermenorrhö mit oder ohne Eisenmangel/Anämie)
- Masseneffekte (Dysmenorrhö, Fremdkörpergefühl, Dyspareunie, Unterbauchschmerzen, Pollakisurie) sowie
- Einschränkungen der Fertilität und Schwangerschaftskomplikationen
- unterteilt werden können.

Stand einst die abdominale (oder vaginale) Hysterektomie als Therapie weit im Vordergrund, umfasst das moderne therapeutische Spektrum auch die minimal-invasiven chirurgischen Methoden, die Embolisation der A. uterinae, die Applikation von Energie mittels fokussierter Ultraschalltherapie sowie zahlreiche medikamentöse Therapiemöglichkeiten, welche im Folgenden beleuchtet werden sollen.

Welcher Patientin soll eine medikamentöse Therapie vorgeschlagen werden? Neben formalen Kriterien (prämenopausale Patientin, Typ 2–5 Myome nach FIGO-Klassifikation und Wunsch nach Organ-/Fertilitätserhalt)³ sind hierbei auch individuelle klinische Aspekte zu berücksichtigen. Welche Beschwerden stehen im Vordergrund – die Blutungsstörung, Masseneffekte oder

Fertilitätsprobleme? Soll eine Behandlung nur eher kurz dauernd erfolgen, so z.B. bei nahender Menopause, überbrückend vor einem vorgesehenen operativen Eingriff oder bei noch vorhandenem Kinderwunsch, den die Patientin in absehbarer Zeit realisieren will? Oder muss eine Therapie voraussichtlich längerfristig durchgeführt werden? Wie steht die Patientin dann zu einer regelmässigen Medikamenteneinnahme, welche Nebenwirkungen ist sie dauerhaft bereit zu tragen?

Pathophysiologie von Myomen und Angriffspunkte medikamentöser Therapien

Myome entstehen durch monoklonale Proliferation einzelner Myofibroblasten, welche innerhalb der Myome ungeordnet in Massen von extrazellulärer Matrix liegen, wobei letztere für einen substanziellen Teil dieser benignen Tumoren verantwortlich ist. Die Initialzündung für diese monoklonale Stimulation ist bis dato nicht vollständig geklärt.

Die Proliferation von Myofibroblasten innerhalb der Myome erfolgt in einer moderaten Geschwindigkeit, ihr Wachstum ist abhängig von den ovariellen Steroidhormonen, weshalb die meisten Myome nach der Menopause wieder kleiner werden. Das biologisch potente Östrogen Östradiol induziert via Östrogenrezeptor alpha die Ausbildung von Progesteronrezeptoren an den Myofibroblasten der Myome. Diese Progesteronrezeptoren und das Progesteron sind für das Myomwachstum essenziell, via erhöhte Zellproliferation, verlängertes Zellüberleben und vermehrte Bildung von extrazellulärer Matrix. In Abwesenheit von Progesteron und Progesteronrezeptoren vermag Östrogen via Östrogen-

rezeptor alpha Myome nicht zum Wachstum zu bringen.⁴ Verglichen mit dem umgebenden Myometrium exprimieren Myomzellen erhöhte Level von beiden Typen der Progesteronrezeptoren. Progesteronrezeptoren sind daher geeignete therapeutische Targets.

Geeignete Therapeutika (Tab. 1)

Hormonelle Kontrazeptiva

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva und reine Gestagenpräparate werden häufig zur Regulation von Blutungsstörungen verschrieben. Sie scheinen aber nur beschränkte Wirksamkeit in der Behandlung von Myomen zu haben.^{5,6} Erfahrungsgemäss können sie dennoch bei einigen Patientinnen mit im Vordergrund stehender Hypermenorrhö oder Dysmenorrhö im Rahmen von Myomen von Nutzen sein. Auf die Masseneffekte der Myome haben sie jedoch keinen erwiesenen Effekt. Umgekehrt führen niedrig dosierte kombinierte hormonelle Kontrazeptiva nicht zum Wachstum von Myomen. Zusammenfassend können kombinierte hormonelle Kontrazeptiva die Blutungsmenge zumindest kurzzeitig verringern und dürfen somit probatorisch eingesetzt werden.⁷

Bezüglich reiner Gestagenpräparate (Implantate, Injektionen, Pille) bestehen keine Daten, welche die Wirksamkeit in der Therapie der Myome belegen. Prinzipiell hat Progesteron proliferationsfördernde Wirkung auf Myome. Andererseits führen die reinen Gestagenpräparate zu einer Atrophie des Endometriums und können daher durch Myome bedingte Blutungsstörungen reduzieren. Der Einsatz kann daher bei Frauen mit geringen Beschwerden erwogen werden, insbesondere wenn gleichzeitig eine Verhütung benötigt wird. Es besteht auch übereinstimmende Evidenz

Arsenal medikamentöser Therapeutika
Hormonell <ul style="list-style-type: none"> • kombinierte hormonelle Kontrazeptiva • Gestagene: Pille, Implantat und Injektion, IUD • selektive Progesteronrezeptormodulatoren • GnRH-Agonisten • GnRH-Antagonisten • Raloxifen • Aromatasehemmer • Danazol und Gestrinon
Antifibrinolytika
NSAR

Tab. 1

aus Kohortenstudien, dass diese Präparate assoziiert sind mit einem geringeren Risiko für die Myomentstehung.^{8, 9}

GnRH-Analoga

Sollen Blutverlust und Myomgröße therapiert werden, sind Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga und selektive Progesteronrezeptormodulatoren Substanzen mit der am besten belegten Wirksamkeit. (Tab. 2).¹⁰

GnRH-Analoga sind die effektivste medikamentöse Therapie für die Myome (speziell Agonisten): Nach rasch einsetzender Amenorrhö kommt es zur Normalisierung des Hämoglobins und zu einer Größenreduktion von 35–60% innert 3 Monaten.^{5, 11} Nach Absetzen der Therapie ist dieser Effekt reversibel.^{12, 13} Zudem sind die Nebenwirkungen von GnRH-Analoga erheblich, da die Frauen abrupt in die Menopause versetzt werden. Zur Linderung derselben kann eine Add-Back-Therapie erfolgen (z.B. niedrig dosierte kombinierte Hormonersatztherapie oder Tibolon). Ein Knochenichteverlust ist nach 12 Monaten Therapie nachgewiesen, weshalb bei längerer Therapiedauer eine Überwachung der Knochenichte bzw. osteoprotektive Massnahmen erfolgen sollten.

SPRM

Selektive Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM) (Tab. 3) binden an den Progesteronrezeptor und wirken dort agonistisch wie auch antagonistisch, wobei sich das Verhältnis der agonistischen zur antagonistischen Wirkung nach der jeweiligen Substanz richtet.

GnRH-Analoga
Agonisten <ul style="list-style-type: none"> • Leuprolerin: z.B. monatlich 3,75mg i.m. oder 3-monatlich 11,25mg i.m. (off label) • Goserelein, z.B. monatlich 3,6mg s.c. Depot oder 3-monatlich 10,8mg s.c. Depot (zugelassen)
Antagonisten (Vorteil: sehr rasches Einsetzen aller Wirkungen, kein initiales Flare-up): <ul style="list-style-type: none"> • Elagolix (300–600mg Tbl./Tag p.o.) (nur in USA zugelassen für Endometriose-therapie, FDA-Approval für Myomtherapie noch ausstehend)

Tab. 2

Vorteile der SPRM sind die im Gegensatz zu den GnRH-Analoga bessere Verträglichkeit sowie die über die Therapiedauer hinaus anhaltende Wirkung bezüglich Amenorrhö und Größenreduktion. Im Gegensatz zu den GnRH-Analoga haben sie mehrere biologische Effekte hinsichtlich Behandlung von Myomen: Ausser der Feedbackhemmung der Hypophyse bezüglich LH-Ausschüttung und Verhinderung des Östrogenanstiegs nach der Zyklusmitte haben sie auch direkte proapoptische und antiproliferative Effekte an den Myomen, ausserdem bewirken sie endometriale Veränderungen, welche die Blutungsstärke reduzieren.³

Ulipristalacetat ist derzeit der einzige zur Behandlung von Myomen zugelassene SPRM. Die Behandlung führt innert einer Woche zum signifikanten Rückgang der Blutung und längerfristig bei fast 80% der Frauen zur Amenorrhö.¹⁴ Es wird peroral in einer Dosis von 1x5mg/Tag eingenommen. Die initiale Indikation für Ulipristalacetat war die überbrückende Therapie während 3 Monaten vor anschliessender Operation, wobei auch gezeigt werden konnte, dass der Effekt von Ulipristalacetat gleich gut ist wie derjenige der GnRH-

Selektive Progesteronrezeptormodulatoren
<ul style="list-style-type: none"> • Mifepriston • Asonipril • Telapriston • Vilaprisan • Ulipristalacetat

Tab. 3

Analoga – bei deutlich weniger Nebenwirkungen.^{15, 16} Die Effektivität der wiederholten intermittierenden Therapie (Intervallbehandlung) beziehungsweise die ideale therapeutische Dosis wurde in weiteren Studien untersucht.^{17, 18}

Nach Fällen von schweren Leberschädigungen wurde Anfang 2018 durch die Europäische Arzneimittelbehörde eine Überprüfung des Medikaments veranlasst. Unterdessen ist diese abgeschlossen, Ulipristalacetat darf in der Schweiz wieder eingesetzt werden, wobei es nun bei Frauen mit vorbestehenden Lebererkrankungen kontraindiziert ist und vor Beginn jedes Behandlungszyklus, einmal monatlich während der ersten beiden Behandlungszyklen und 2–4 Wochen nach Beendigung der Behandlung Leberfunktionstests durchgeführt werden müssen (ALT/AST).¹⁴ Die Behandlung kann präoperativ während 3 Monaten erfolgen, bei nicht möglicher operativ-kurativer Behandlung auch als Intervallbehandlung, wobei derzeit 4 Zyklen à 3 Monate zugelassen sind. Längerfristige Intervallbehandlungen sind ebenfalls möglich, entsprechen aber einem „off-label use“.

Mifepriston, bekannt und zugelassen zur Durchführung des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs, ist ein selektiver Progesteronrezeptormodulator mit fast nur antagonistischen Effekten am Progesteronrezeptor, weswegen er sich zur Therapie von Myomen eignen könnte. Zusätzlich vermag Mifepriston offenbar die Anzahl der Progesteronrezeptoren in Myofibroblasten der Myome wie auch des normalen Myometriums zu reduzieren. Eine

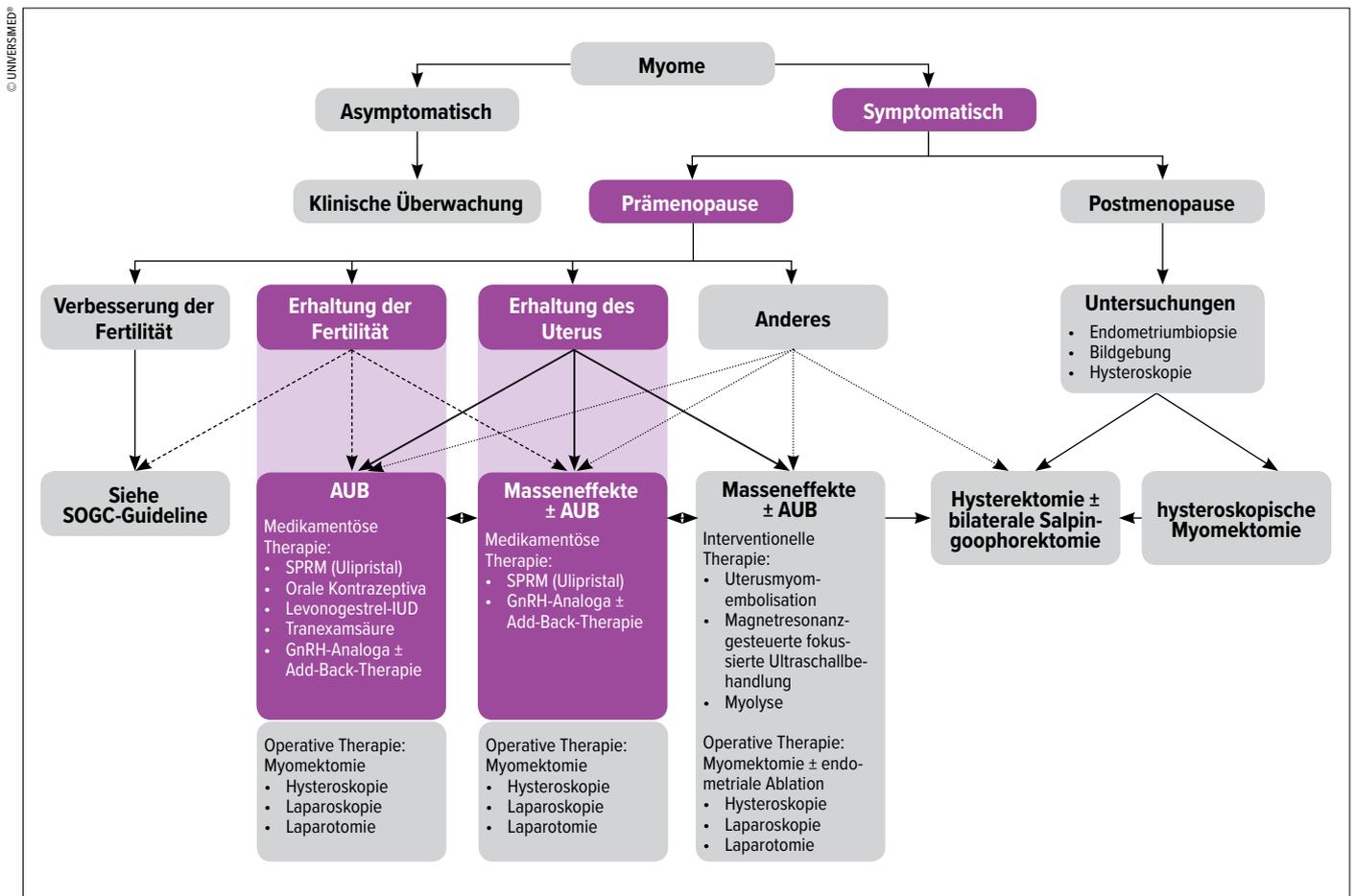


Abb. 1: Management von Myomen (modifiziert aus: SOGC Clinical Guideline)²⁹

Metaanalyse von 11 RCT mit 780 prämenopausalen Patientinnen mit symptomatischen Myomen schlussfolgerte, dass Mifepriстон das Myomvolumen wie auch die Blutungsstörungen signifikant zu reduzieren vermag. Die Autoren empfahlen eine Dosis von 2,5mg/d während 3–6 Monaten als ideale Behandlungsform.¹⁹ Der Einsatz von Mifepriстон zur Behandlung von Myomen stellt einen „off-label use“ dar.

Levonorgestrel-IUD

Das Levonorgestrel-„intrauterine device“ (IUD) führt zu einer Reduktion des Blutverlusts,²⁰ jedoch nicht eindeutig zur Reduktion der Myomgröße,²¹ somit ist dadurch keine Verbesserung der Symptome, welche durch Masseneffekt der Myome entstehen, zu erwarten. Die NICE Guideline empfiehlt das Levonorgestrel-IUD als Therapie erster Wahl bei «heavy menstrual bleeding» (=Hypermenorrhö) und kleinen (<3cm), nicht kavumimprimierenden Myomen.²²

Nicht hormonelle Behandlungen wie die Anwendung nichtsteroidaler Antirheuma-

tika (z.B. Diclofenac 75mg 2x/d) und Tranexamsäure (Tag 1 der Blutung 4x1g/d, dann 3x1g/Tag an 2. und 2. Tag) reduzieren Schmerzen beziehungsweise den uterinen Blutverlust, nicht aber die Größe der Myome.^{23, 24}

Aromataseinhibitoren

Aromataseinhibitoren (Letrozol 1mg/d, Anastrozol 2,5mg/d) vermögen bei Patientinnen mit Myomen sowohl die Blutungsmenge zu reduzieren als auch die Myomgröße zu verringern. Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, in Fallberichten und Observationsstudien mit kleinen Fallzahlen wurden aber eine Volumenreduktion von 45–55% sowie eine Reduktion der Symptome (z.B. Hämatokritanstieg um 11%) beschrieben.^{25–27} Die Wirkung der Aromatasehemmer kommt möglicherweise dadurch zustande, dass Myometriuszellen von Myomen in vitro die Aromatase P450 überexprimieren und somit vermehrt Östradiol synthetisieren, welches das Wachstum von Myomen beschleunigt.

Die Hemmung dieser überexprimierten Aromatase entzieht den Myomen somit Östradiol.²⁸ Aromatasehemmer sind besser verträglich als GnRH-Analoga; wenn auch die Nebenwirkungen nicht unerheblich sind (Hitzewallungen, Schwindel, Muskelschmerzen, bei langfristiger Einnahme Verlust der Knochendichte etc.). Es besteht derzeit keine ausreichende Evidenz zur Empfehlung des Einsatzes von Aromatasehemmern zur Myombehandlung, ihre Anwendung stellt einen „off-label use“ dar.

Zusammenfassung

Sollen Myomgröße und Blutungsmenge gleichermaßen reduziert werden, sind GnRH-Analoga oder selektive Progesteronrezeptormodulatoren (Ulipristalacetat, allenfalls Mifepriстон „off-label“) Therapeutika mit am besten belegter Wirksamkeit. Steht die Reduktion der Blutungsmenge im Vordergrund, kann der Patientin primär ein Therapieversuch mit einem Levonorgestrel-IUD, Tranexamsäure oder

auch probatorisch kombinierten hormonellen Kontrazeptiva angeboten werden (Abb. 1). Bezüglich der Verbesserung der Fertilität gibt es keine ausreichende Datenevidenz zum generellen Einsatz von medikamentösen Therapien. ■

Autoren:

Dr. med. **Michael Schneider**

Leitender Arzt Frauenklinik

Dr. med. **Mihailo Sekulovski**

Chefarzt Frauenklinik/Stv. Departementsleiter

Operative Disziplinen

Frauenklinik

Spital Uster

Korrespondenz:

Dr. med. **Michael Schneider**

E-Mail: michael.schneider@spitaluster.ch

■12

Literatur:

- 1 Baird DD et al.: High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(1): 100-7 **2** Cramer SF, Patel A: The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94(4): 435-8 **3** Donnez J et al.: The current place of medical therapy in uterine fibroid management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 46: 57-65 **4** Bulun SE: Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1344-55 **5** Friedman AJ et al.: A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988; 49(3): 404 **6** Carr BR et al.: An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5): 1217 **7** Sayed GH et al.: A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 126-30 **8** Wise LA et al.: Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2004; 159(2): 113 **9** Venkatachalam S et al.: Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(7): 798 **10** Vilos GA et al.: The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(2): 157-78 **11** Minaguchi H et al.: Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med* 2000; 45(6): 481-9 **12** Felberbaum RE et al.: Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1660-8 **13** Kettel LM et al.: Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1993; 60(4): 642-6 **14** <http://www.swissmedicinfo.ch> **15** Donnez J et al.: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366(5): 409-20 **16** Donnez J et al.: Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366(5): 421-32 **17** Donnez J et al.: Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101(6): 1565-73 **18** Donnez J et al.: Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103(2): 519-27 **19** Shen Q et al.: Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100(6): 1722-6 **20** Sayed GH et al.: A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112(2): 126-30 **21** Sangkomkarn US et al.: Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2): CD008994 **22** NICE Guideline Nr. 88: Heavy Menstrual Bleeding (14 March 2018). nice.org.uk/guidance/ng88 **23** Lethaby A et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD000400 **24** Bryant-Smith AC et al.: Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: CD000249 **25** Song H et al.: Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD009505 **26** Shozu M et al.: Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 628-31 **27** Varelas FK et al.: The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 643-9 **28** Sumitani H et al.: In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000; 141: 3852-61 **29** Vilos GA et al.: The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(2): 157-78

FAZIT

Entscheidend für die Indikation zur Therapie und die Wahl des Präparates ist neben den Therapiezielen (Amenorrhö, Größenreduktion) die individuelle Situation der Patientin (Zeithorizont der Behandlung, bevorstehende OP/Menopause), und das Nebenwirkungsspektrum bzw. dessen Toleranz von Seiten Patientin. Beste Resultate bezüglich Amenorrhö und Größenreduktion sind belegt bei Ulipristalacetat und GnRH-Analoga. Als Ausblick auf künftige medikamentöse Therapien sind weitere, noch in Entwicklung befindliche SPRM denkbar, wie auch orale GnRH-Antagonisten, für welche zurzeit in Europa noch keine Zulassung besteht.