SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Nouri K

SPRMs und Myoma uteri – Neue Überlegungen und Therapieansätze

Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2013; 31 (2) (Ausgabe für Österreich), 10-14
Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2013; 31 (2) (Ausgabe für Schweiz), 12-16

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

SPRMs und Myoma uteri – Neue Überlegungen und Therapieansätze

K. Nouri

Einleitung

Epidemiologie

Uterusmyome sind die am häufigsten auftretenden gutartigen Tumoren des Uterus. 20–50 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind von Myomen betroffen.

Klinik

Fast jede zweite Myom-Patientin weist klinische Symptome auf [1].

Pathophysiologie

Der Entstehungsmechanismus der Myome ist unklar. Man geht davon aus, dass aus einer einzelnen physiologischen Muskelzelle durch noch nicht näher bekannte Faktoren eine pathologische Muskelzelle entsteht. Durch Proliferation dieser entarteten Muskelzelle entstehen unter dem Einfluss von Hormonen mehrere entartete Muskelzellen. Diesen Vorgang bezeichnet man als klonale Expansion [2]. Man weiß heute, dass Östrogene und Progestagene eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Myome spielen. Vereinfacht dargestellt führen Östrogene zu einer Vergrößerung der Myome. Umgekehrt führt der Östrogenmangel in der Menopause zu einer Verkleinerung der Myome. Dies ist auch bei ovariektomierten Frauen der Fall. Wenn ein Östrogenmangel zu einer Verkleinerung der Myome führt, müssten bei Östrogenüberschuss Myome an Größe zunehmen. Dies lässt sich jedoch in der täglichen Praxis nicht bestätigen: In der Schwangerschaft besteht eine „Drittelregel"; ein Drittel der Myome nimmt an Größe zu, ein Drittel bleibt gleich und ein Drittel wird kleiner [3, 4]. Auch beim Uterus myomatosus können manche Myome wachsen und gleichzeitig andere an Größe abnehmen. Dies hat zu der Überlegung geführt, dass der Mechanismus der Vergrößerung oder Verkleinerung der Myome zwar unter dem Einfluss von Hormonen steht, dies jedoch abhängig von lokalen Faktoren sein muss, die je nach Rezeptoren und Konzentration innerhalb des Myoms oder Uterus unterschiedliche Auswirkungen haben.

Durch *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien konnte gezeigt werden, dass nicht nur Östrogene, sondern auch Progesterone eine wesentliche Rolle in der Entstehung und Weiterentwicklung der Myome spielen, da Progesterone genauso wie Östrogene lokale Faktoren wie „growth factors" und „apoptosis-related factors" beeinflussen. Präklinische Studien konnten zeigen, dass die Progesteron-Rezeptor-A- und -B-Konzentrationen innerhalb von Myomen deutlich höher sind als im umliegenden myometralen Gewebe [5]. Auch sind mitotische Aktivitäten sowie die Konzentration von EGF-mRNA in der zweiten Zyklushälfte, d. h. in der Progesterondominanz, deutlich höher als im Vergleich zur ersten Zyklushälfte [6, 7]. BCI-2-Proteine in Uterus-Leiomyomen werden zudem durch Progesterone abreguliert [8].

Die durch die präklinischen Studien aufgestellte Hypothese, dass Progesteron auf das Wachstum der Myome eine positive Wirkung hat, wurde durch die darauffolgenden klinischen Studien deutlich belegt. In einer Studie von Friedman et al. [9], in der GnRH-Analoga zur Verkleinerung von uterinen Myomen eingesetzt wurden und die dadurch auftretenden „hot flashes" und weitere menopausale Symptome durch den Einsatz von Progesteron-Derivaten (Medrogeston, Medroxyprogesteronacetat) verhindert werden sollten, konnte gezeigt werden, dass der Durchmesser der Myome von je-

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

nen Patientinnen, die echte Medikamente erhalten haben, nicht abgenommen hat. Trotz GnRH-Analoga-Therapie hat der Durchmesser der Myome nicht ab-, sondern sogar zugenommen [9].

Progesteron-Antagonisten als konservativer Therapieansatz bei Myoma uteri

Wenn Progesteron Myome in ihrem Wachstum fördern kann, bewirken Antiprogesterone das Gegenteil; sie führen zu einer Verkleinerung von Myomen. Der erste Progesteron-Antagonist, der entdeckt wurde, war RU 486 bzw. Mifepriston. Der erfolgreiche Einsatz von RU 486 für die Therapie von Myomen konnte schon sehr bald gezeigt werden [10].

Trotz vielversprechender Ergebnisse verzögerte sich die Forschung an dieser interessanten Substanz-Gruppe für diese Indikation aus 3 Gründen:

1. Die Indikation des Schwangerschaftsabbruchs führte zu politischen Widerständen, vornehmlich in den USA [11].
2. Wechselbeschwerden bei 55 % der Anwenderinnen nach 6-monatiger Therapie [12].
3. Endometrium-Hyperplasie bei 28 % der Anwenderinnen [12].

Die weitergehende Forschung konzentrierte sich auf Substanzen, die sowohl die Vorteile von Progesteron sowie von Antiprogesteron besitzen, mit einem Minimum an negativen Nebenwirkungen. Dies war die Geburtsstunde der SPRMs.

SPRMs

SPRMs („selective progesterone receptor modulators“) sind eine neue Substanzklasse, die sowohl antagonistische als auch geringe agonistische Wirkungen auf die Progesteron-Rezeptoren ausübt. SPRMs binden an Progesteron-Rezeptoren und führen zur Aktivierung von Ko-Aktivatoren und Ko-Repressoren.

SPRMs und Myoma uteri

Asoprisnil

Von der Gruppe der SPRMs wurde Asoprisnil (J867) zur Therapie von Uterusmyomen eingesetzt. Es handelte sich dabei um eine Phase-II-Studie, bei der 129 Frauen mit symptomatischen Myomen mit Asoprisnil mit einer Dosierung von 5, 10 oder 25 mg bzw. mit Placebo für 12 Wochen therapiert wurden. Die Gruppen mit Asoprisnil zeigten eine Reduktion der Blutung bei 28 %, 64 % und 83 % der Patientinnen. Dabei kam es auch zu einer deutlichen Reduktion der Myomvolumina (bis zu 36 %). Die Östrogen-Konzentrationen lagen bei der Asoprisnil-Gruppe bei Werten in der Höhe der Follikelphase. Aufgrund von Nebenwirkungen (Hepatotoxizität) erreichte Asoprisnil nicht den Zulassungsstatus.

Ulipristalacetat

Ulipristalacetat, der zweite Wirkstoff der Gruppe der SPRMs, ist bereits in einer 30-mg-Dosierung (Handelsname EllaOne®) und in einer 5-mg-Dosierung (Handelsname Esmya®) auf dem europäischen Markt zugelassen. Ulipristalacetat unterscheidet sich von Mifepriston durch eine geringere antiglukokortikoide Wirkung. Ulipristalacetat wurde in zahlreichen klinischen Studien zur Behandlung von Uterusmyomen, dysfunktionellen Blutungen, Endometriose und zur Notfallkontrazeption eingesetzt.

Pharmakologie von Ulipristalacetat

Ulipristalacetat ist nach der oralen Einnahme innerhalb von 15 Minuten im Blut nachweisbar. Die höchste Konzentration erreicht Ulipristalacetat innerhalb von 60–90 Minuten. Die Halbwertszeit von Ulipristalacetat ist mit 38 Stunden bemessen und die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Stuhl.

– Wirkung auf das Endometrium: Wie andere SPRMs kann auch Ulipristalacetat bei einer Dosierung von 5 mg eine Dickenzunahme des Endometriums bewirken. Das histologische Bild dieser Veränderung, die teilweise als Ödembildung des Stromas und teilweise als Kompaktierung imponiert und durch wenige Mitosen innerhalb der endometrialen Drüsen zustande kommt, darf nicht mit einer Hyperplasie verwechselt werden. Diese bei rund 60 % der Frauen vorkommenden Veränderungen sind reversibel und bilden sich spätestens 3–6 Monate nach Beendigung der Therapie zurück.

– Wirkung auf die Menstruation: Während der Therapie mit Ulipristalacetat 5 mg kommt es bei der Mehrzahl der Patien-

tinnen zu einer Amenorrhö. Bei > 95 % der Patientinnen stellt sich die normale Menstruation innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende wieder ein.

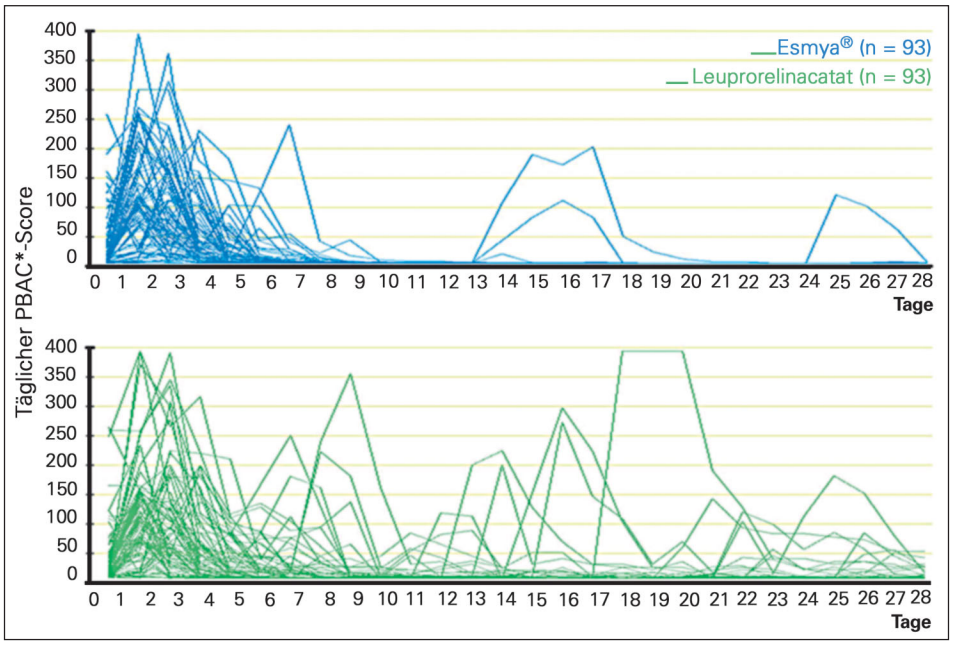
– Wirkung auf die Knochendichte: Während der Therapie mit Ulipristalacetat 5 mg bleibt der Östrogenspiegel auf dem Niveau der mittleren Follikulärphase. Durch den konstanten Östrogenspiegel kommt es, im Gegensatz zur Therapie mit GnRH-Analoga, zu keiner Veränderung im Bereich der Knochen.

– Wirkung auf die Leber: In den bereits durchgeführten präklinischen und klinischen Studien mit Ulipristalacetat sind keine toxischen Wirkungen auf die Leber angeführt.

Ulipristalacetat bei der Behandlung von Uterusmyomen

Die Wirkung von Ulipristalacetat auf Uterusmyome wurde durch zwei randomisierte und doppelt verblindete Phase-III-Studien nachgewiesen. Bei der ersten Studie (PEARL I) wurde die Wirksamkeit von Ulipristalacetat gegenüber Placebo, bei der zweiten Studie (PEARL II, einer Nichtunterlegenheitsstudie) gegenüber dem GnRH-Analogon Leuprorelinacetat 3,75 mg evaluiert. Das primäre Ziel beider Studien bestand darin, die Wirksamkeit von Ulipristalacetat auf die Symptome der uterinen Myome, vor allem Menometrorrhagie, zu überprüfen. Um die Menometrorrhagie zu objektivieren, wurde der PBAC-Score herangezogen (PBAC = „pictorial bleeding assessment chart“). Beim PBAC handelt es sich um einen semiquantitativen Fragebogen. Dabei wird die Stärke der Menometrorrhagie anhand eines Scores beschrieben. Ein Score von > 100 in den ersten Tagen der Regelblutung ist für eine Menometrorrhagie kennzeichnend. Im Gegensatz dazu entspricht ein Score von ≤ 2 einer Amenorrhö, wobei ein PBAC-Score von 10 einem komplett mit Blut getränkten Tampon entspricht. Bei beiden Studien kam es bei > 90 % aller Patientinnen im Zuge der Therapie mit Ulipristalacetat zum Erreichen eines PBAC-Scores von < 75, was einer Kontrolle der Blutungen entspricht. Dies stellt bei der PEARL-I-Studie gegenüber Placebo einen signifikanten Unterschied dar ($p < 0{,}001$). Bei der PEARL-II-Studie konnte gezeigt werden, dass die Amenorrhö unter Ulipristalacetat im Schnitt innerhalb von einer Woche erreicht wurde. Dies war beim GnRH-Analogon aufgrund des „Flare-up“-Effekts erst nach 21 Tagen der Fall (Abb. 1).

In beiden Studien kam es unter Ulipristalacetat zu einer signifikanten Reduzierung des Myomvolumens. In der PEARL-I-Studie betrug diese 21 % bei einer Dosierung von UPA 5 mg und 12 % bei einer Dosierung von UPA 10 mg, im Vergleich zu ei-



1. PEARL II: Individuelles tägliches Blutungsprofil (Tag 1 bis 28). Zum Startzeitpunkt der Studie hatten alle Patientinnen PBAC > 100, was einer Menorrhagie entspricht. PBAC: „pictorial blood loss assessment chart“; PBAC-Score von 10 entspricht einem komplett mit Blut getränkten Tampon. Daten aus [15].

ner Zunahme des Myomvolumens in der Kontrollgruppe von 3 %. In der PEARL-II-Studie betrug die Reduktion 45,5 % (UPA 5 mg) und 62,5 % (UPA 10 mg), im Vergleich zu 55,7 % bei GnRH-Analoga (Abb. 2). Der Unterschied zwischen der Volumenreduzierung bei den Studien PEARL I und II (PEARL I: ca. 21 %, Pearl II: ca. 52 %) ist durch folgende Umstände erklärbar:

1. Bei der PEARL-I-Studie erfolgte die Messung durch MR-Untersuchungen, bei PEARL II durch Vaginalsonographie.
2. Bei PEARL I wurde das Volumen sämtlicher Uterusmyome gemessen, bei PEARL II nur die 3 größten Myome.

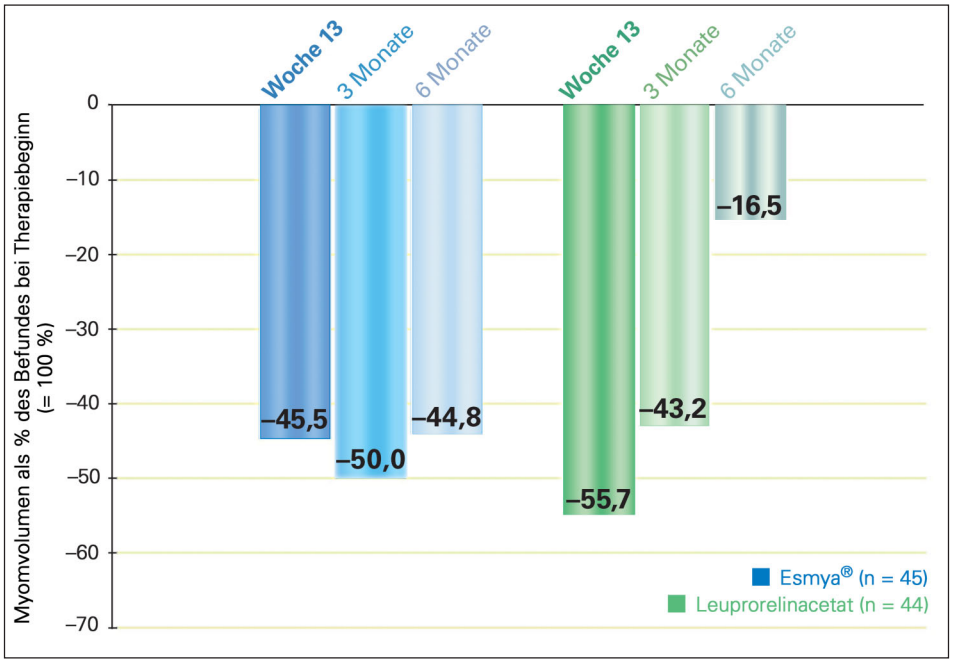
Bei jenen Patientinnen, die im Rahmen der Studie Ulipristalacetat erhielten, persistierte die Reduktion des Myomvolumens auch noch 6 Monate nach Therapieende. Im Gegensatz dazu hatten bei den Patientinnen, die das GnRH-Analogon erhielten, die Myome 6 Monate nach Therapieende beinahe die ursprüngliche Größe erreicht.

Lebensqualität und Verträglichkeit

Der Effekt der Therapie mit Ulipristalacetat auf die Lebensqualität wurde anhand eines myomspezifischen Fragebogens (UFS-QUL) abgefragt. Die Lebensqualität der Patientinnen unter Ulipristalacetat-Therapie wurde deutlich verbessert. Im Unterschied zu einer Therapie mit einem GnRH-Analogon bleiben bei der Therapie mit Ulipristalacetat die Östrogenspiegel auf physiologischem Niveau, wodurch menopausale Symptome wie Hitzewallungen kaum vorkommen. Ulipristalacetat wurde von den Patientinnen der PEARL-I- und -II-Studien gut vertragen; die überwiegende Mehrzahl der Nebenwirkungen waren leicht oder mittelgradig, klangen spontan wieder ab und führten nicht zum Absetzen des Arzneimittels.

Konklusion

Der Einsatz von Ulipristalacetat aus der Gruppe der SPRMs als präoperative Vorbereitung für symptomatische Uterusmyome hat 3 wesentliche Vorteile: Es kommt zu einer deutlichen Reduktion der durch die Myome bedingten Blutung innerhalb von 7 Tagen. Dies führt zu einer Stabilisierung des roten Blutbildes und damit zu einer besseren Vorbereitung der Patientin auf die Operation. Durch eine Verminderung des Myomvolumens bei einem Großteil der Fälle können weniger invasive Operationsmethoden wie Laparoskopie und Hysteroskopie bevorzugt werden. Ulipristalacetat kann durch die Reduktion der Symptome zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen führen.



2. PEARL II: Veränderung (Median in %) des Myomvolumens der 3 größten Myome (während der Nachbeobachtungsperiode ohne Therapie). Untersuchung an Subpopulationen von Patientinnen ohne nachfolgende OP: Größenveränderungen ab Behandlungsende (= Woche 13) bis 3 bzw. 6 Monte nach Therapieende (jeweils Ultraschallmessung). Adaptiert von: Supplementary Table 5 [15].

LITERATUR:

1. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril 1981; 36: 433–45.

2. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, et al. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynecol 1970; 107: 1168–73.

3. Lev-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, et al. Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. Radiology 1987; 164: 375–80.

4. Phelan JP. Myomas and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22: 801–5.

5. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. Steroids 2000; 65: 585–92.

6. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 637–41.

7. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 78–85.

8. Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 293–9.

9. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "addback" regimens for women with leiomyomata uteri. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1439–45.

10. Mixson WT, Hammond DO. Response of fibromyomas to a progestin. Am J Obstet Gynecol 1961; 82: 754–60.

11. Kolata G. France and China Allow Sale Of a Drug for Early Abortion. Special to the New York Times, 24. September 1988.

12. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 2003; 101: 243–50.

13. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, et al. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. Fertil Steril 2007; 87: 1399–412.

14. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012; 366: 409–20.

15. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012; 366: 421–32.

Korrespondenzadresse:
Ass.-Prof. Dr. med. Kazem Nouri
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: kazem.nouri@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**