

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## Uterus myomatosus und Frauengesundheit – Konsensuspapier und Drug Statement

Österreichische Gesellschaft für Sterilität  
Fertilität und Endokrinologie

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (4)*

*(Ausgabe für Österreich), 36-42*

Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



Homepage:

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie

## Uterus myomatosus und Frauengesundheit – Konsensuspapier und Drug Statement

Prim. Dr. Alexander Albrecht, KH Hallein  
Univ.-Prof. Dr. Christian Egarter, AKH Wien  
Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani, Krankenhaus Sterzing, Südtirol  
Univ.-Doz. Mag. Dr. Beda Hartmann, SMZ Ost, Wien  
Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, AKH Wien  
Univ.-Prof. Dr. Alexandra Kautzky-Willer, AKH Wien  
Univ.-Doz. Dr. Heinz Leopold, LKH Klagenfurt  
Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter, AKH Wien  
Ass.-Prof. Dr. Kazem Nouri, AKH Wien  
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, LKH Univ.-Klin. Graz

Univ.-Prof. Dr. Heinrich Salzer, Wilhelminenspital, Wien  
Univ.-Doz. Dr. Peter Schwärzler, Asklepios-Klinik Barmbek, Hamburg  
Univ.-Prof. Dr. Horst Steiner, Salzburg  
Dr. Bernhard Svejda, Klagenfurt  
Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Vytiska-Binstorfer, AKH Wien  
Univ.-Prof. Dr. René Wenzl, AKH Wien  
Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt, LKH Univ.-Klin. Innsbruck

### Redaktion:

Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Dr. Birgit Jatzko, AKH Wien

### Inhaltsübersicht

1. Einleitung
2. Uterus myomatosus – Ätiologie und Pathophysiologie
3. Uterus myomatosus – Inzidenz
4. Hysterektomie-Raten
5. Hysterektomie-Folgen
6. Organerhaltende Therapieverfahren
  - a. Organerhaltende Operationsverfahren
  - b. Endokrine Therapieverfahren (in Kombination mit organerhaltenden Operationen)
7. Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs)  
Rationaler Einsatz bei Uterus myomatosus
8. Esmya (Ulipristalacetat)  
Präklinische und klinische Forschung  
Wirkung auf Leber und Endometrium  
Wirkung auf Sexualsteroidspiegel  
Wirkung auf Myome  
Empfehlung der European Medicines Agency (EMA)/Committee for Medical Products for Human Use (CHMP)
9. Literatur

### 1. Einleitung

Der Uterus myomatosus ist eine geschlechtsspezifische Erkrankung, welche die Lebensqualität eines Teils der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigt [1]. Die häufigsten Beschwerden sind starke, schmerzhafte und bisweilen unregelmäßige Blutungen, Druck auf Blase und Rektum, aber auch diffuse Schmerzen im Unterbauch [2]. Eine Erweiterung des Therapieangebotes ist ein besonderes Anliegen.

### 2. Uterus myomatosus – Ätiologie und Pathophysiologie

Die Entstehung von Uterusmyomen ist bislang nicht restlos geklärt, wiewohl die molekulare Diagnostik in jüngster Zeit wertvolle Detaillierkenntnisse liefert, die das Verständnis der Genese von Myomen verbessern. Die im Unterschied zum normalen Myometrium signifikant verstärkte Expression von proinflammatorischen und profibrotischen Genen [3] weist darauf

hin, dass (unter anderem) Entzündungsreaktionen und Fibrinablagerungen als Ursache dafür angesehen werden können, dass glatte Myoblasten und Fibroblasten des Myometriums beginnen, Myome zu bilden.

Die von den Sexualsteroiden abhängigen proinflammatorischen Zytokine sind in Myomen besonders hoch exprimiert; dazu zählen Interleukin- (IL-) 1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, Interferon- (IFN-)  $\gamma$ , tumor necrosis factor- (TNF-)  $\alpha$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) und Erythropoietin [4–7]. Sexualsteroiden üben generell einen suppressiven Einfluss auf proinflammatorische Zytokine aus; fluktuieren sie hingegen – wie dies während des Menstruationszyklus der Fall ist – so induzieren sie die Transkription dieser proinflammatorischen Mediatoren und verstärken inflammatorische Prozesse.

Das wichtigste profibrotische Zytokin ist der in Myomen hoch exprimierte TGF- $\beta$  [8–10]. Seine Expression wird in agonistischer Weise von den Sexualsteroiden beeinflusst [11]. Die fi-

brotische Transformation von Myoblasten in Myome wird durch afebrile inflammatorische Prozesse begleitet, die über Konzentrationsschwankungen der Sexualsteroiden ausgelöst werden. Dies scheint nach dem jetzigen Wissensstand ein wesentlicher Faktor in der Ätiologie von Myomen zu sein.

### ■ 3. Uterus myomatosus – Inzidenz

Die Häufigkeit von Myomen ist je nach Ethnizität unterschiedlich und wird auch in verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich angegeben. Die Angaben für die fertile Lebensphase (Myome > 5 cm) schwanken. 20–40 % der Frauen in der fertilen Lebensphase entwickeln bis zur Menopause ein Myom; zählt man asymptomatische Myome dazu, so ist von einem Prozentsatz auszugehen, der wahrscheinlich zwischen 50 und 75 % liegt [12–14].

### ■ 4. Hysterektomie-Raten

Gutartige Erkrankungen des Uterus sind in Österreich mit einer Inzidenz von 89 % die häufigste Hysterektomie-Indikation. In absoluten Zahlen ausgedrückt wird jährlich bei 1,72 aus 1000 Frauen aufgrund einer benignen Erkrankung eine Hysterektomie durchgeführt (Erhebung für das Jahr 2008). Allerdings ist die Inzidenz stark rückläufig. Im Zeitraum von 12 Jahren (1997–2008) kam es aus dieser Indikation zu einem Rückgang der Hysterektomie-Rate um 31 %, wohingegen sie aus maligner Indikation konstant blieb.

Verglichen mit anderen Ländern liegt die Hysterektomie-Rate in Österreich bei Vorliegen von gutartigen Uterusveränderungen deutlich unter der Rate von Deutschland (3,6 auf 1000 Frauen, Erhebung 2006) [15] und ist auch etwas niedriger als in Schweden (2,1 auf 1000 Frauen, Erhebung 2006) [16].

Da der allgemeine Trend deutlich in Richtung einer organerhaltenden Operation bei Uterus myomatosus geht, kommt einer medikamentösen Vorbehandlung zur Größenreduktion der Uterusmyome präoperativ eine große Bedeutung zu. Weiters können durch medikamentöse Interventionen die mit Uterus myomatosus assoziierten Beschwerden deutlich reduziert werden.

### ■ 5. Hysterektomie-Folgen

Die organerhaltende Myomektomie wird zunehmend auch von Patientinnen ohne Kinderwunsch angesprochen, einerseits, weil sie aus persönlichen Gründen nicht hysterektomiert werden wollen, und andererseits, weil es aus der Literatur mit unterschiedlicher Evidenz Hinweise gibt, dass eine Hysterektomie mit Nebenwirkungen und Folgen assoziiert ist.

#### a) Urogynäkologische Spätfolgen

In einer landesweiten Kohortenstudie wiesen Altman et al. nach, dass die vaginale wie auch die laparotomische Hysterektomie mit einer späteren signifikanten Zunahme von Stressinkontinenz assoziiert ist [17]. Die Autoren erklären dieses Phänomen mit der Beeinträchtigung des Beckenbodens durch die Operation. Die Destabilisierung des Beckenbodens führt zu einer Verän-

derung des vesikourethralen Winkels und damit zu einer Stressinkontinenz. Diese Ergebnisse konnten durch andere Arbeiten bestätigt werden [18].

#### b) Reduzierte Durchblutung der verbleibenden Ovarien

Die Blutversorgung der Ovarien erfolgt einerseits durch die Arteria ovarica und andererseits durch den Ramus ascendens der Arteria uterina. Da letztere im Rahmen der Hysterektomie ligiert wird, kann es zu einer Minderdurchblutung der Ovarien und damit auch zu einer Funktionseinschränkung kommen. Dieser Umstand wird von manchen Autoren für ein vorzeitiges Einsetzen der Menopause und für die damit verbundenen Ausfallerscheinungen verantwortlich gemacht [19].

#### c) Beeinflussung des Stoffwechsels

Das in der Schilddrüse gebildete Tetrajodthyronin wird in verschiedenen peripheren Organen in das aktive Trijodthyronin umgewandelt, das für die Verstoffwechslung und die Bildung von ATP verantwortlich ist. Dieser Aktivierungsvorgang wird durch die Dejodinasen bewirkt, die in unterschiedlichen Isoformen vorkommen und durch die Entfernung eines Jodatoms des Tetrajodthyronins gewebs- und organspezifisch das Trijodthyronin bilden.

Das Enzym Dejodinase ist in der Isoform II auch im Uterus lokalisiert, wo es vor allem während der Schwangerschaft die kindliche Versorgung mit Trijodthyronin gewährleisten soll. Aber auch außerhalb der Gravidität ist dieses Enzym im Uterusgewebe aktiv, wobei es die Verstoffwechslung der mit der Nahrung aufgenommenen Energiequellen verbessert. Nach Hysterektomie verringert sich dieser Stoffwechselprozess, was mit einer Verlangsamung des Energieumsatzes einhergehen kann [20]. Dies könnte das von Patientinnen immer wieder berichtete Phänomen erklären, dass es nach Hysterektomie trotz gleichbleibender Lebensführung zu Gewichtszunahme kommt [21, 22].

#### d) Hysterektomie und Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine „gender-specific disease“, die bei Frauen häufiger vorkommt als bei Männern. Retrospektive Untersuchungen zeigten, dass dieses frauenspezifische Malignom bei Patientinnen nach Hysterektomie häufiger vorkommt [23]. Prospektive Untersuchungen müssen diese Daten allerdings noch erhärten.

### ■ 6. Organerhaltende Therapieverfahren

#### a) Operative organerhaltende Therapieverfahren

Die operativen organerhaltenden Therapieverfahren werden beim Uterus myomatosus immer häufiger von den betroffenen Frauen thematisiert. Insbesondere bei Kinderwunsch ist eine präoperative Vorbehandlung, die einen minimal-invasiven operativen Eingriff und den Organerhalt möglich macht, nicht selten eine Notwendigkeit. Bei Fällen von Sterilität können sowohl submuköse als auch intramurale Myome für den nicht erfüllten Kinderwunsch verantwortlich sein und sollten vor Durchführung einer Sterilitätsbehandlung je nach Lokalisation hysteroskopisch oder laparoskopisch entfernt werden [24].

Im Unterschied zur offenen Laparotomie, die bei bestimmten klinischen Konstellationen notwendig sein kann, sind endoskopische Myomektomien mit einer deutlich geringeren Belastung der Patientinnen, so insbesondere mit kürzerer Hospitalisierung und geringerer postoperativer Morbidität, verbunden [25].

Die Möglichkeit des endoskopischen Vorgehens hängt in erster Linie von der Größe des zu entfernenden Myoms ab. Dies ist ein weiterer Grund, Medikamente einzusetzen, die einerseits zu einer Verkleinerung des zu entfernenden Myoms und andererseits präoperativ auch zu einer Verbesserung der Myom-assoziierten Beschwerden führen.

### b) Endokrine Therapieverfahren (in Kombination mit organerhaltenden Operationen)

Endokrine Therapieverfahren können zur Verbesserung der Beschwerden, zur Verkleinerung der Myomgröße und zur präoperativen Behandlung eingesetzt werden. In Verwendung stehen in erster Linie GnRH-Analoga, Danazol (ein synthetisches Isoxazolderivat, das dem 17-Ethinyl-Testosteron verwandt ist), Gestagene und selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (sog. SERMs).

#### Gonadotropin-Releasing Hormon- (GnRH-) Analoga

Im Rahmen einer Metaanalyse wurde unter Verwendung der Datenbanken Medline, Embase, Web of Knowledge, Scopus und Cochrane Library ein Survey der randomisierten kontrollierten Studien von „GnRH agonist pretreatment vs placebo or no treatment before laparoscopic myomectomy“ durchgeführt [26]. Die GnRH-Vorbehandlung reduzierte zwar nicht die Operationszeit, wohl aber den intraoperativen Blutverlust (mean difference 60 ml; 95 % confidence interval [CI] 39–82). Statistische Unterschiede zeigten sich in der postoperativen Hämoglobinkonzentration (mean difference 1,15 g/dl; 95 % CI 0,46–1,83) und in der Erythrozytenanzahl (mean difference  $0,65 \times 10^6$  cells/ml; 95 % CI 0,16–1,14). Naturgemäß kam es zum Auftreten der typischen GnRH-bedingten Nebenwirkungen. Insgesamt wurden von 95 % der behandelten Frauen Nebenwirkungen berichtet [27]. 78 % litten unter „hot flushes“, 32 % unter trockener Scheide und 55 % an frontalem Kopfschmerz. Aber auch Gelenks- und Muskelschmerzen, Schlaflosigkeit, Depression und Libidoverlust wurden beschrieben. Nach 6 Monaten Therapie war außerdem eine Reduktion der Knochenmasse zu diagnostizieren [28]. Eine Add-back-Behandlung (so z. B. die zusätzliche Medikation mit Tibolon) konnte die subjektiven Beschwerden lindern [29].

### 7. Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs)

SPRMs sind steroidale Moleküle, die aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum Progesteron dessen Rezeptor besetzen und eine Dimerisierung sowie ein Andocken an den entsprechenden DNA „response elements“ bewirken, wo sie allerdings – im Unterschied zum nativen Progesteron – stärker Korepressoren binden, die die Progesteron-induzierte Wirkung verhindern [30].

Abbildung 1 zeigt den Mechanismus der SPRMs (B) und den Unterschied zum ursprünglichen Progesteron [31]. Derzeit sind verschiedene SPRMs in klinischer Prüfung bzw. bereits in klinischer Anwendung; sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### Rationale zum Einsatz von SPRMs

Die Volumsvergrößerung des Myometriums in der Schwangerschaft wird durch den starken mitogenen Effekt des Progesterons auf die Uterusmuskulatur bewirkt. Dieser wird nach der Entbindung wieder zurückgenommen. In zahlreichen experimentellen Arbeiten wurde auch ein myomstimulierender Effekt von Progesteron nachgewiesen [32–40].

Dies war der Anlass, den Einsatz von selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs), für die eine mögliche suppressive Wirkung auf die Myomgröße postuliert wird, in experimentellen und klinischen Studien zu überprüfen.

Die Wirkung von Progesteron auf das Myometrium ist differenziert. Progesteron übt den bereits erwähnten direkten, mitogenen Effekt aus, hemmt allerdings andererseits die Aktivität von Matrixmetalloproteinasen (MMP) und hat generell einen antiinflammatorischen Effekt, der jedoch durch Progesteronfluktuation – wie dies z. B. prämenstruell der Fall ist – antibakterielle entzündungsähnliche Reaktionen, die ebenfalls mit der Entstehung von Myomen in Zusammenhang gebracht werden, hervorrufen kann (siehe oben).

SPRMs greifen direkt in diesen Mechanismus ein, indem sie einerseits den Progesteronspiegel – und damit die mitogene Aktivität von Progesteron – senken und andererseits die Progesteronkonzentrationsschwankungen verhindern, die über inflammationsähnliche Regulationsmechanismen die Myomentstehung anregen.

### 8. Esmya® (Ulipristalacetat)

Ulipristalacetat, in der klinischen Forschung als CDB-2914 kodiert (17  $\alpha$ -acetoxy-11  $\beta$ -[4-N,N-dimethylaminophenyl]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione), ist ein Derivat des 19-Norprogesterons. Abbildung 2 zeigt die Ähnlichkeit zum nativen Progesteron.

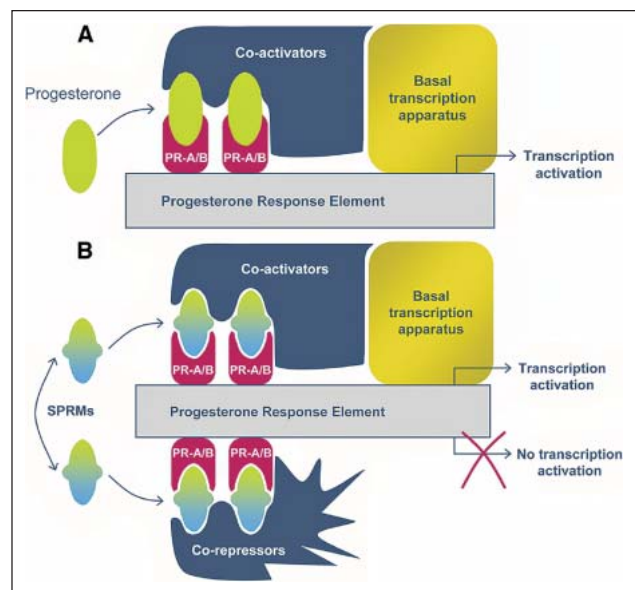


Abbildung 1: Mechanismus der SPRMs (B) und Unterschied zum ursprünglichen Progesteron. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier aus [31].

**Tabelle 1:** Ausgewählte wichtige SPRMs in laufender klinischer Entwicklung. Nach [31].

Untersuchte Substanz	Therapeutische Anwendung	Derzeitiger Status
Mifepriston (RU-486)	SS-Abbruch	Begonnen
	Notfall-Kontrazeption	Phase III
	Psychose	Phase III
	M. Cushing	Phase III
	Langzeit-Kontrazeption	Phase II
	Myome	Phase II
	Endometriose	Phase II
	M. Alzheimer	Phase II
	Endometriumkarzinom	Phase I
Ulipristalacetat (CDB-2914, VA2914)	Notfall-Kontrazeption	Begonnen
	Myome	Phase III
	Langzeit-Kontrazeption	Phase II
Asoprisnil (J-867)	Myome	Zurückgezogen
	Endometriose	Zurückgezogen
	Langzeit-Kontrazeption	Zurückgezogen
Telapristonacetat (CDB-4124)	Myome, Anämie, Endometriose	Phase-III-Studien beendet, Phase-I/II-Studie initiiert
Lonaprisan (ZK230211)	Krebs	Phase II
CP8816, CP8863	Gyn. Funktionsstörungen	Präklinisch
WAY-255348	Kontrazeption	Präklinisch
Onapriston (ZK98299)	Endometriose, Krebs	Keine Entwicklung seit den 1990ern
ORG-31710, ORG-31806	Kontrazeption, Krebs	Präklinisch, keine Entwicklung seit den 1990ern
PF-241873	Endometriose	Abgebrochen
ZK-137316	Kontrazeption	Abgebrochen

Ulipristalacetat wurde bereits für verschiedene klinische Indikationen eingesetzt und in Studien geprüft. Dazu zählen die Behandlung von dysfunktionellen Blutungen und Endometriose, die Notfallkontrazeption und die präoperative Therapie des Uterus myomatosus. Für die beiden letztgenannten Indikationen ist Ulipristalacetat bereits zugelassen. Im Unterschied zu Mifepriston zeichnet es sich durch eine geringere Antiglukokortikoidwirkung aus.

### Präklinische und klinische Forschung

Der klinischen Anwendung gingen Untersuchungen über die chronische und akute Toxizität voraus. Diese ergaben ein sicheres Profil. Der Progesteron-antagonisierende Effekt wurde in zahlreichen *In-vivo*-Untersuchungen evaluiert und konnte auch in Phase-I-Studien bestätigt werden [41–44].

Serumkonzentrationsüberprüfungen zeigten, dass 10 mg Ulipristalacetat die optimale Wirkungs-dosis – auch was die biolo-

gisch aktiven Metaboliten betrifft – erzielte. CDB-2914 zeigte eine schnelle Resorption, war bei der oralen Einnahme innerhalb von 15 Minuten im Blut nachweisbar und erreichte Peak-Werte nach 60–90 Minuten.

Die anschließende langsamere Clearance-Rate war durch die Bindung an Serumproteine, vor allem an  $\alpha$ -1-Acid-Glykoprotein, Albumin, Globuline und Cholesterin-bindende Proteine, bedingt. Höhere Dosen als 50 mg zeigten aufgrund der stärkeren Saturation keine höheren Serumspiegel.

### Wirkung auf die Leber

In den bisher zu Verfügung stehenden Daten konnte keine Lebertoxizität für Ulipristalacetat nachgewiesen werden.

### Wirkung auf das Endometrium

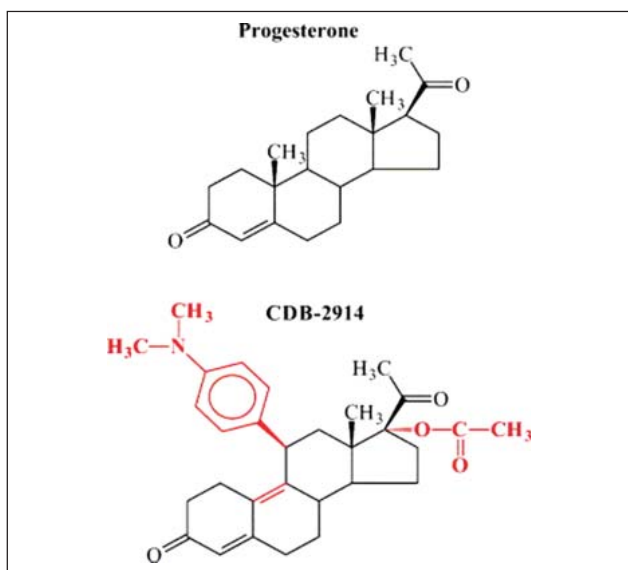
SPRMs bewirken im Endometrium eine spezifische histologische Veränderung, die teils als Kompaktierung bzw. als Ödembildung des Stromas beschrieben wird und die zu einer leichten Zunahme der Endometriumdicke führt, welche aber nicht mit einer Hyperplasie verwechselt werden darf. Als Ursache dafür geben Pathologen weniger Mitosen in den endometrialen Drüsen an. Ein unabhängiges Panel von Pathologen stuft diese Veränderung, die im Übrigen bei Patientinnen ohne nachfolgende chirurgische Intervention 6 Monate nach Therapiebeendigung nicht mehr feststellbar war, als eine Normvariante ohne klinische Bedeutung ein [45, 46].

### Wirkung auf Knochendichte, Prolaktin- und Östradiol-Serumspiegel

Ulipristalacetat verändert im Unterschied zu GnRH-Agonisten nicht den Östrogenspiegel, wodurch es zu keinen Hormonausfallserscheinungen und auch zu keiner Abnahme der Knochendichte kommt. Dies erklärt auch die gute Verträglichkeit von Ulipristalacetat. Eine leichte passagere Erhöhung des Prolaktins ist rasch reversibel und zeigte keine klinische Symptomatik.

### Auswirkung auf den Menstruationszyklus

Unter Ulipristalacetat resultieren Anovulation und bei einem Großteil der Patientinnen Amenorrhö. Die Östrogenspiegel

**Abbildung 2:** Strukturformel Ulipristalacetat

**Tabelle 2:** Studien zum Thema Uterus myomatosus. Nach [31].

Studie	Design	Behandlung und Dosis	n	Behandlungsdauer	Schlüsselresultate		
<b>Ulipristalacetat</b>							
Levens et al., 2008	R, DB, PC			3 Zyklen oder 90–102 Tage	Veränderungen Myom-Volumen (%)	Amenorrhö während 3. Zyklus (% der Frauen)	
		Placebo	8		+6	0	
		Ulipristalacetat 10 mg tägl.	8		-36	87,5	
		Ulipristalacetat 20 mg tägl.	6		-21	100,0	
		Niemann et al., 2001	Placebo	12		+7	0
			Ulipristalacetat 10 mg tägl.	13		-17	61,5
Ulipristalacetat 20 mg tägl.	13			-24	92,0		
Ulipristalacetat wurde gut vertragen							
<b>Asoprisnil</b>							
Chalishz et al., 2007	R, DB, PC			12 Wochen	Mittlere Veränderung im Uterusvolumen (%)	Amenorrhö (% der Frauen)	
		Placebo	31		+1	0	
		Asoprisnil 5 mg tägl.	33		-14	16	
		Asoprisnil 10 mg tägl.	29		-9	36	
		Asoprisnil 25 mg tägl.	36		-17	70	
		Asoprisnil wurde gut vertragen					

R = randomisiert, DB = doppelblind, PC = placebokontrolliert

bleiben während der Therapie auf physiologischem Niveau (follikuläre Phase) und der natürliche Monatszyklus stellt sich bei Patientinnen ohne nachfolgende chirurgische Intervention innerhalb eines Monats nach Therapiebeendigung wieder ein.

### Wirkung auf Uterusmyome [31] (Tab. 2)

Zur Behandlung des Uterus myomatosus sind 3 verschiedene SPRMs in klinischer Prüfung, wobei für Ulipristalacetat bereits die Zulassung zur präoperativen Behandlung erteilt wurde.

Die Phase-III-Studien wurden randomisiert und doppelt geblendet vorgenommen und untersuchten die Wirksamkeit von Ulipristalacetat gegenüber Placebo (PEARL-I-Studie) [47]. In einer weiteren, ebenfalls doppelt geblindeten Untersuchung wurde Ulipristalacetat 5 mg gegenüber einem GnRH-Analogen (Leuprorelinacetat 3,75 mg) evaluiert (PEARL II) [47].

### Einfluss auf Menorrhagie (Tab. 3)

Beide Studien untersuchten primär den Einfluss von Ulipristalacetat auf sehr starke Menstruationsblutungen. Die Blutungen wurden mithilfe eines semiquantitativen Fragebogens erfasst, der die Menge der benutzten Binden und Tampons sowie deren Grad der Blutverschmutzung erhob („pictorial bleeding assessment chart“ [PBAC]). Der verwendete Score wird wie folgt ausgewertet: Ein Score von 75–100 in den ersten 8 Tagen der Regelblutung bezeichnet eine Menorrhagie. Ein Score < 75 bezeichnet Eumenorrhö, also eine normal starke Menstruationsblutung.

**Tabelle 3:** Blutungskontrolle (PBAC < 75) bei 91,5 % der Patientinnen mit 5 mg Ulipristalacetat (prim. Endpunkt). Nach [47].

	Blutungskontrolle (PBAC < 75) % Patientinnen (Woche 13)
UPA 5 mg	92,5 % *
UPA 10 mg	91,5 %
Placebo	18,8 %

\* p < 0,0001 vs. Placebo

Bei > 90 % aller Patientinnen kam es unter Ulipristalacetat zur Normalisierung der Blutungen (PBAC < 75). Die Mehrzahl der Patientinnen entwickelte in Folge eine Amenorrhö. Im Vergleich dazu konnte eine Blutungskontrolle bei lediglich 19 % der Placebo-behandelten Patientinnen erreicht werden, was einen statistisch signifikanten Unterschied darstellte (p < 0,001). In PEARL II wurde die Gleichwertigkeit der Behandlung zu dem GnRH-Analogen bewiesen, unter welchem die Blutungskontrolle in 89 % der Patientinnen erreicht werden konnte.

Bezeichnenderweise wurde die Blutungskontrolle unter Ulipristalacetat innerhalb einer Woche erreicht, was einen entscheidenden Vorteil zu den GnRH-Analoga darstellt, da diese oftmals zu Therapiebeginn eine Symptomverstärkung induzieren (sog. Flare-Effekt), bevor der Therapieerfolg einsetzt. Dementsprechend wurde in der Studie PEARL II die Blutungskontrolle mit dem GnRH-Analogen erst nach 25 Tagen erreicht.

### Einfluss auf Myomvolumen (Tab. 4)

Es kam zu einer signifikanten Verringerung des Myomvolumens. In der PEARL-I-Studie, in der das Gesamtvolumen der Myome per zentralisiertem MRT gemessen wurde, betrug die Reduktion des Myomvolumens 21 % (5 mg) und 12 % (10 mg) im Vergleich zu +3 % mit Placebo (p = 0,002 und p = 0,006). In der PEARL-II-Studie, in der das Volumen der 3 größten Myome gemessen wurde, zeigte sich Ulipristalacetat dem GnRH-Analogen nicht unterlegen, mit einer Reduktion von 45,5 % (5 mg) und 62,5 % (10 mg) im Vergleich zu 55,7 % (GnRH-Analogen). Die Reduktion des Myomvolumens wurde mit Ulipristalacetat

**Tabelle 4:** Wirkung von Ulipristalacetat auf das Myomvolumen. Nach [47].

	Veränderung des Myomvolumens
UPA 5 mg	- 21,1 % *
UPA 10 mg	- 12,3 % **
Placebo	+ 3 %

\* p < 0,002 vs. Placebo

\*\* p < 0,006 vs. Placebo

auch nach Therapieende beibehalten, während nach Therapie mit dem GnRH-Analogen die erreichte Volumenreduktion nach 6-monatiger Therapiepause fast gänzlich aufgehoben war.

### Einfluss auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen unter Ulipristalacetat-Therapie wurde verbessert und erreichte in dem myomspezifischen Questionnaire (UFS-QoL) Werte, die denen von gesunden Probandinnen gleichzusetzen sind.

Da es im Unterschied zur GnRH-Analogen-Anwendung zu keinem Absinken des Östrogenspiegels kam, waren auch die diesbezüglichen Nebenwirkungen nicht zu verzeichnen. In der Vergleichsstudie zu dem GnRH-Analogen wurden mäßige bis starke Hitzewallungen von ca. 10 % der Ulipristalacetat-Patientinnen berichtet, verglichen mit 40 % der GnRH-Analogen-Patientinnen ( $p < 0,001$ ).

Ulipristalacetat war generell gut verträglich. Abgesehen von der Amenorrhö, die ein erwünschter Nebeneffekt der Therapie mit Ulipristalacetat ist, wurden Kopfschmerzen und Brustspannen berichtet.

### Europäische Zulassung

Die Europäische Kommission hat am 27. Februar 2012 die Marktzulassung für Esmya® 5 mg-Tabletten zur präoperativen Therapie von moderaten bis schwer symptomatischen Uterusmyomen erteilt. Diese Entscheidung folgte einer positiven Stellungnahme der EMA (European Medicines Agency)/CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) vom 16. Dezember 2011 und gilt für alle Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

*„On 15 December 2011, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Esmya, 5 mg, tablet, intended for pre-operative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. The duration of treatment is limited to 3 months.*

*The applicant for this medicinal product is PregLem France SAS. The active substance of Esmya is ulipristal acetate, a selective progesterone receptor modulator, characterised by a tissue-specific partial progesterone antagonist effect. It acts by depriving uterine fibroids of growth stimulation due to progesterone.*

*The treatment consists of one tablet of 5 mg to be taken orally once daily for up to 3 months, and it should be started during the first week of a menstrual cycle. So far there are no data available on treatment with a duration longer than 3 months or on repeat courses of treatment. Therefore, treatment duration should not exceed 3 months.*

*The benefits with Esmya are its ability to reduce fibroid-related bleeding, anaemia and fibroid size. Ulipristal showed better efficacy compared to placebo (a dummy) at reducing bleeding and anaemia, and fibroid volume.*

*The most common side effects are amenorrhea, endometrial thickening and hot flush.*

*The approved indication is: ‘Ulipristal acetate is indicated for pre-operative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. The duration of treatment is limited to 3 months’.*“

Anfang 2012 wurden die klinischen Daten der Phase-III-Studien im *NEJM* publiziert [47, 48]. Dabei zeigte sich, dass innerhalb von 7 Tagen die durch die Myome ausgelösten Blutungen gestillt werden konnten. In 90 % waren die myombedingten Hypermenorrhöen unter klinischer Kontrolle. Die 3 größten Myome konnten durch 5 mg Ulipristalacetat um 36 % und mit 10 mg um 42 % reduziert werden. Der Therapieerfolg war auch 6 Monate nach Behandlungsende vorhanden und wies damit eine Nachhaltigkeit auf.

### Literatur:

- Wilson C. Uterine fibroids: clinical and surgical management. *Adv NPs PAs* 2011; 2: 46.
- Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Womens Health* 2011; 3: 231–41.
- Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 180–203.
- Chegini N, Tang XM, Ma C. Regulation of transforming growth factor-beta1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4138–43.
- Maruo T, Ohara N, Wang J, et al. Sex steroid regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 207–20.
- Chen Q, Rabach L, Noble P, et al. IL-11 receptor alpha in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol* 2005; 174: 2305–13.
- Suzuki M, Takamizawa S, Nomaguchi K, et al. Erythropoietin synthesis by tumour tissues in a patient with uterine myoma and erythrocytosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 49–51.
- Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 1006–11.
- Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 913–20.
- Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76–83.
- Joseph DS, Malik M, Nurudeen S, et al. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor beta-3. *Fertil Steril* 2010; 93: 1500–8.
- Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87: 725–36.
- Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293–8.
- Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynaecol* 1997; 90: 967–73.
- Stang A, Merrill RM, Kuss O. Hysterectomy in Germany: A DRG-Based Nationwide Analysis, 2005–2006. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 508–14.
- Wechter ME, Stewart EA. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 492.e1–5.
- Altman D, Granath F, Cnattingius S, et al. Hysterectomy and risk of stress-urinary incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1494–9.
- Forsgren C, Lundholm C, Johansson AL, et al. Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence surgery. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 43–8.
- Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, et al. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1271–9.
- Karga HJ. L-thyroxine therapy attenuates the decline in serum triiodothyronine in nonthyroidal illness induced by hysterectomy. *Metabolism* 2003; 52: 1307–12.
- Kirchengast S, Gruber D, Sator M, et al. Hysterectomy is associated with postmenopausal body composition characteristics. *J Biosoc Sci* 2000; 32: 37–46.
- Moorman PG, Schildkraut JM, Iversen ES, et al. A prospective study of weight gain after premenopausal hysterectomy. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 699–708.
- Luoto R, Grenman S, Salonen S, et al. Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 45–8.
- Olive DL. The surgical treatment of fibroids for infertility. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 113–23.
- Mais V, Ajossa S, Guerriero S, et al. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 654–8.
- Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 303–9.
- Letterie GS, Coddington CC, Winkel CA, et al. Efficacy of a gonadotropin-releasing

hormone agonist in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1989; 51: 951–6.

28. Leather AT, Studd JW, Watson NR, et al. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with “add-back” estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 104–7.

29. Gocmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29: 222–4.

30. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005; 26: 423–38.

31. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96: 1175–89.

32. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, et al. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844–50.

33. 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.

34. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4092–6.

35. Chen W, Ohara N, Wang J, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1296–304.

36. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, et al. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2192–8.

37. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y, et al. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology* 1999; 57 (Suppl 2): 49–58.

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

39. 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.

40. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151: 2433–42.

41. Maruo T, Ohara N, Matsuo H, et al. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 2007; 75: S99–S103.

42. Xu Q, Takekida S, Ohara N, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.

43. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1129–36.

44. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011; 95: 767–72.

45. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.

46. Horne FM, Bliithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 567–80.

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

48. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.

### **Korrespondenzadresse:**

*Dr. Birgit Jatzko*

*Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternalen Medizin*

*Universitätsklinik für Frauenheilkunde*

*A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20*

*E-Mail: birgit.jatzko@meduniwien.ac.at*



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## 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](#)