

# Endokrine Therapie von Myomen und Uterus myomatosus

Monika Schmidmayr<sup>1</sup>, Vanadin Seifert-Klauss<sup>2</sup>

■ Mit einer Prävalenz von bis zu rund 63 % in Deutschland gehören Uterusmyome zu den häufigsten gutartigen Tumoren bei Frauen in der Prämenopause (1). Während kleinere (bis 2 cm) und asymptomatische größere Uterusmyome nicht dringend behandlungsbedürftig sind, können Myome u. U. mit einer Vielzahl klinischer Symptome, insbesondere mit Blutungsstörungen einhergehen (2). Darüber hinaus sind Myome mit Infertilität und einem erhöhten Abortrisiko assoziiert (3).

Bei bestimmten Indikationen stehen als Alternative zur Hysterektomie verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung – darunter Wirkstoffe aus der Gruppe der Selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs).

## Prävalenz und Risikofaktoren

Mehr als 50 % aller Frauen im Alter zwischen 41 und 55 Jahren weisen Uterusmyome auf. Besonders betroffen ist die Altersgruppe der 46- bis 50-Jährigen mit einer Prävalenz von 62,8 % (Tab. 1) (1).

Neben dem Lebensalter trägt eine Reihe von endogenen Einflussfaktoren zum Entstehen von Uterusmyomen bei, darunter unter anderem:

- genetische Faktoren
- eine frühe Menarche und
- die ethnische Gruppenzugehörigkeit.

<sup>1</sup> Kinderwunschpraxis München-Nord Garching bei München

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde im Klinikum rechts der Isar der TUM

Hinzu kommen expositionelle Risikofaktoren:

- Mehrfache Geburten bzw. Schwangerschaften scheinen einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entstehung von Uterusmyomen zu haben.
- Kaffee- und Alkoholkonsum erhöhen das Risiko für das Auftreten von Uterusmyomen.
- Komorbiditäten wie Adipositas und Hypertonie sowie der Konsum von rotem Fleisch tragen zu einem erhöhten Risiko für Myome bei (4).

## Symptomatik

Etwa 50 % bis 60 % der Frauen mit Uterusmyomen haben klinische Symptome. Häufig sind Blutungsstörungen wie starke Menstruationsblutung (Hypermenorrhoe, engl: Menorrhagia), Zwischenblutungen oder Dysmenorrhoe. Bei diesen Symptomen sind jedoch immer die Differenzialdiagnosen zu beachten: Hypermenorrhoen sind noch öfter durch Endometriumhyperplasie bedingt als durch Myome, Zwischenblutungen sollten immer in Richtung Zervix-Dysplasie abgeklärt werden (besonders, wenn auch Kontaktblutungen berichtet werden), und Dysmenorrhoe ist ein Leitsymptom der Endometriose, die als Adenomyosis uteri oft gut auf eine lokale (IUP) oder systemische Gestagen-Therapie anspricht.

Weitere Symptome sind unter anderem Unterleibsschmerzen, Dyspareunie, Störungen der Blasen- und Darmfunktion, Eisenmangelanämie und allgemeine Leistungsschwäche. Das Auftreten von Symptomen ist assoziiert mit der steigenden Anzahl der Myome sowie mit deren zunehmender Größe (2).

## Prävalenz von Uterusmyomen nach Altersgruppen in Deutschland

Altersgruppe (Jahre)	Prävalenz (%)
≤ 35	21,3
36–40	41,0
41–45	55,8
46–50	62,8
51–55	56,1
≥ 55	29,4

Tab. 1: Übersicht mod. nach (1)

## FIGO-Klassifikation der Uterusmyome nach PALM-COEIN (5)

Die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) hat 2011 das Klassifikationssystem PALM-COEIN für Uterusmyome und Abnorme uterine Blutung (AUB) veröffentlicht. Dahinter steht eine strukturierte Klassifikation von AUB-assoziierten Einzelbefunden. Ein wesentliches Element der PALM-COEIN-Klassifikation sind neun Typen (0 bis 8) von Leiomyomen entsprechend ihrer Lokalisation (Tab. 2, s. S. 339).

## Symptomatik bei Uterusmyomen und gleichzeitiger uteriner Adenomyose

Frauen mit Uterusmyomen und einer gleichzeitigen uterinen Adenomyose leiden oft unter einer signifikant höheren Symptombelastung während der Menstruation als Frauen, die ausschließlich Myome aufweisen. Besonders belastend sind für sie starke Menstruationsblutungen mit Koagelabgang. Außerdem berichten Frauen mit Adenomyose und Myomen über un-

regelmäßigere Menstruationszyklen und auch über Unterleibsschmerzen, die nicht mit der Menstruation assoziiert sind, sowie über Erschöpfung (6).

## Myome und Fertilität

### Epidemiologie

Myome und Infertilität hängen eng zusammen. So haben 5 % bis 10 % aller infertilen Frauen Myome. Bei 1 % bis 2,4 % sind sie der einzige zu diagnostizierende Einflussfaktor für eine Infertilität. Zudem weisen 8 % bis 13 % aller Frauen mit wiederholten Fehlgeburten Myome auf. Das Abortrisiko mit einem Myom beträgt 8 % – bei multiplen Myomen sind es sogar 25 %. Bei Schwangeren neigen bestehende Myome in 10 % bis 40 % der Fälle zu einer Wachstumstendenz vor allem im ersten Trimenon.

Laut einem systematischen Review beeinträchtigen besonders submuköse Myome die Fertilität (Tab. 3) (7).

### Mechanismen des Einflusses auf die Fertilität

Myome beeinflussen die Fertilität in unterschiedlichen Phasen. Bereits bei der Befruchtung können sie die Spermienaufnahme sowie deren Transport und Migration behindern. In manchen Fällen verlegen Myome die Tubenostien und schränken so den Transport der Eizelle bzw. des Embryos ein. Schließlich können sie die Implantation des Embryos in den Uterus erschweren und zu einem erhöhten Abortrisiko führen. Dafür verantwortlich sind unter anderem die Sekretion vasoaktiver Substanzen, ein entzündliches Milieu und eine verschlechterte Durchblutung sowie eine erhöhte Uteruskontraktilität. Myome können außerdem zu einer schlechteren Anpassungsfähigkeit des Uterus an die wachsende Schwangerschaft führen.

### Indikationen für die medikamentöse Therapie von Myomen

Generell besteht eine Indikation für eine medikamentöse Therapie von Myomen – bei symptomatischem Uterus myomatosus und

## Befundübersicht der PALM-COEIN-Klassifikation

AUB-assozierte Einzelbefunde mit sichtbaren Strukturveränderungen				
<b>P</b>	<b>Polyp</b>			
<b>A</b>	<b>Adenomyose</b>			
<b>L</b>	<b>Leiomyom</b>	submukös	0	gestielt, intrakavitär
			1	submukosal, < 50% intramural
			2	submukosal, ≥ 50% intramural
		0 – andere	3	in Kontakt mit dem Endometrium, 100% intramural
			4	intramural
			5	subserosal, ≥ 50% intramural
			6	subserosal, < 50% intramural
			7	subserosal, gestielt
			8	andere (zum Beispiel zervikal, parasitär)
		Hybrid (betreffen Endometrium und Serosa)	n - m	Konvention: Zwei mit Bindestrich verbundene Nummernangaben, wobei die erste Zahl das Endometrium betrifft und die zweite die Serosa
<b>M</b>	<b>Malignität und Hyperplasie</b>			
AUB-assozierte Einzelbefunde ohne sichtbare Strukturveränderungen				
<b>C</b>	<b>Koagulopathie</b>			
<b>O</b>	<b>Ovulationsstörungen</b>			
<b>E</b>	<b>Endometriale Ursache</b>			
<b>I</b>	<b>Iatrogene Ursache</b>			
<b>N</b>	<b>Noch nicht klassifizierbar</b>			

Tab. 2: Übersicht mod. nach (5)

– bei einem Wunsch nach Organerhalt. sal neu aufgetretene oder wachsende Myome.

Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie sind dagegen schnell wachsende Myome und postmenopau-

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe von 2015 nannte bei präoperativ

## Einfluss von Myomen auf die Fertilität

Ereignis	Relatives Risiko bezogen auf alle Lokalisationen der Myome	Relatives Risiko bei submukösen Myomen
Klinische Schwangerschaftsrate	0,849	0,363
Einnistungsrate	0,821	0,283
Fortdauernde Schwangerschaft / Rate der Lebendgeburten	0,697	0,318
Rate an Spontanaborten	1,678	1,678
Frühgeburtsrate	1,357	Keine Daten erhoben

Tab. 3: Differenzierung nach der Lokalisation; Übersicht mod. nach (7)

anämischen Patientinnen mit Uterus myomatosus eine medikamentöse Therapie mit GnRH-Analoga (GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon) oder Ulipristalacetat als mögliche Indikationen. Dagegen empfahl die S3-Leitlinie, dass bei symptomatischem Uterus myomatosus, abgeschlossener Familienplanung, einem Versagen von Behandlungsalternativen und/oder Wunsch der Patientin eine Hysterektomie durchgeführt werden kann (8). In der klinischen Praxis werden Myome vor allem in den folgenden Fällen medikamentös behandelt:

- Präoperativ: bei Anämie oder zur Ermöglichung des Organerhalts
- Postoperativ in der Wartezeit bis zur Erfüllung des Kinderwunsches
- Prophylaktisch bei Frauen mit asymptomatischen Myomen und perspektivischem Kinderwunsch (9).

Die oben genannte publizierte S3-Leitlinie ist aktuell ausgelaufen und soll durch das angemeldete Leitlinienvorhaben: Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter, Register-Nr. 015 – 093 im Jahr 2022 ersetzt werden.

### Optionen der medikamentösen Therapie von Myomen

Für die medikamentöse Therapie von Myomen besteht derzeit keine einheitliche Therapieempfehlung. Die folgenden sechs Wirkstoffgruppen wurden in Studien zu Uterus myomatosus bzw. seinen Auswirkungen überprüft:

1. Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)
2. Gestagene
3. Antifibrinolytika
4. GnRH-Analoga
5. Selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator (SPRM): Ulipristalacetat
6. GnRH – Rezeptor-Antagonisten: Elagolix und Relugolix.

### Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)

Früher standen KOK im Verdacht, ein Risikofaktor für das Entstehen von Myomen zu sein. Hingegen zeigte 2013

eine Metaanalyse, dass eine KOK-Therapie von mindestens fünf Jahren das Risiko für Myome um 17 % vermindert (10). Hormonelle Kontrazeption kann vor allem Hypermenorrhoeen um 50 % vermindern.

### Gestagene

Gestagene wirken differenzierend und antiproliferativ auf das Endometrium und lindern daher eine Hypermenorrhoe. Dagegen gibt es Hinweise, dass es unter einer Gestagen-Therapie möglicherweise zu einem Größenwachstum der Myome kommt. In einer Studie führte die Anwendung von Levonorgestrel-releasing-Intrauterin-Systemen (LNG-IUS) zu einer signifikanten Reduktion des PBAC-Scores (PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart) und zu einem verbesserten Hb-Wert. Das Myom- und Uterus-Volumen veränderte sich bei den beobachteten 38 Studienteilnehmerinnen jedoch nicht (11). 2013 kam ein Cochrane-Review zu dem Ergebnis, dass die Datenlage hinsichtlich des Einsatzes von Gestagenen oder LNG-IUS bei prämenopausalen Frauen mit Uterusmyomen unzureichend sei (12).

Gestagene und kombinierte orale Kontrazeptiva werden vor allem bei funktionellen Blutungsstörungen eingesetzt sowie bei Adenomyosis und begleitenden Myomen. Auch Gestagene vermindern Hypermenorrhoeen, das Gestagen-beschichtete IUP ist bei Hypermenorrhoe als Kassen-Leistung zugelassen. Für die Anwendung muss jedoch die Form des Cavum uteri geeignet sein, was bei submukösen oder großen intramuralen Myomen oft nicht der Fall ist.

### Antifibrinolytika

Das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (TA) ist zugelassen bei Frauen mit Hypermenorrhoe in einer Dosierung von dreimal 1 g täglich bis zu 4 g am Tag und für eine Therapiedauer bis maximal vier Tagen. Für TA gilt eine strenge Indikationsstellung hinsichtlich vorbestehender Thrombosen oder Embolien und eines entsprechenden anamnestischen Risikos sowie hinsichtlich einer aktuellen Einnahme von KOK. Kontra-

indiziert ist die Anwendung von TA bei einer akuten Thrombose oder Embolie (13). Auf das Myomwachstum hat Tranexamsäure keinen Einfluss.

### GnRH-Analoga

GnRH-Analoga wirken direkt auf die Hypophyse, indem sie eine Downregulation und Desensibilisierung des GnRH-Rezeptors induzieren und einen hypogonaden Zustand herstellen. In der Folge wird der Östrogen- und Gestagen-Spiegel reduziert. Sie sind zwar zugelassen für die Behandlung von Uterus myomatosus, jedoch für eine Langzeittherapie nicht gut geeignet. Eine Anwendungsdauer von mehr als sechs Monaten sollte nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung überschritten werden. In der Regel stellt sich nach ein bis zwei Monaten eine Amenorrhoe ein. Mit Blick auf das uterine Volumen und den Blutverlust ist ihre Wirksamkeit mit jener von Ulipristalacetat vergleichbar. Allerdings bringt eine präoperative Therapie mit GnRH-Analoga eine schlechtere Operabilität mit sich. Zudem kann es unter GnRH-Analoga zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen. Dazu zählen in 10 % der Fälle: Hitzewallungen, Schwitzen, Kopfschmerzen, Depression, vermehrter Appetit, veränderte Libido, vaginale Trockenheit und Schmierblutungen sowie eine Abnahme der Knochendichte. Laut einem systematischen Review aus dem Jahr 2015 besteht eine moderate Evidenz, dass eine parallele Hormonsubstitution (Add-back-Therapie) unter anderem mit Tibolon, Raloxifen und Medroxyprogesteronacetat (MPA) den Knochendichteverlust reduzieren bzw. vasomotorische Symptome lindern kann (4). Insbesondere verbesserte sich unter einer Add-back-Therapie mit Tibolon die gesundheitsbezogene Lebensqualität – jedoch in sehr unterschiedlichem Ausmaß. Eine ähnliche Varianz in der Wirkung von Tibolon wurde hinsichtlich der Reduktion des Knochendichteverlustes beobachtet. Die Volumen-Reduktion war ohne Add-Back etwas stärker, dafür sprechen mehrere Studienergebnisse mit GnRH-Monotherapie. Maximale Studiendauer war in allen Studien sechs Monate (14).

### **Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs)**

SPRMs wirken direkt auf drei Zielstrukturen:

1. Myome: SPRMs inhibieren die Proliferation und induzieren die Apoptose von Zellen. In der Folge reduziert sich die Größe der Myome.
2. Endometrium: SPRMs unterbinden die uterine Blutung und führen zu einer benignen, reversiblen Veränderung des Endometrium-Gewebes – der Progesteron-Rezeptor-Modulator-assoziierten endometrialen Veränderung (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Change, PAEC).
3. Hypophyse: SPRMs induzieren eine Amenorrhoe, indem sie die Ovulation inhibieren und einen Östrogen-Spiegel einstellen, der jenem in der mittleren Follikelphase ähnlich ist (4).

### **Verschiedene medikamentöse Therapieoptionen im Vergleich**

2017 veröffentlichte die Cochrane Library zwei Reviews zur medikamentösen Behandlung von Myomen (15, 16). Eines der beiden Cochrane-Reviews analysierte Studienergebnisse zu präoperativen Therapie-Regimen. Es verglich zum einen GnRH-Analoga mit SPRMs und zum anderen jeweils beide Wirkstoffgruppen mit Placebo oder keiner Therapie (15).

*GnRH-Analoga versus Placebo/keine Therapie:* GnRH-Analoga reduzierten das Volumen von Uterus (Median: 175 ml) und Myomen (bis zu 155 ml) und führten zu einem höheren präoperativen Hb-Wert (0,88 g/dl). Gleichzeitig erhöhte sich unter einer GnRH-Behandlung die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen wie insbesondere Hitzewallungen. Bei Hysterektomien reduzierten sich unter einer Behandlung mit GnRH-Analoga der intraoperative Blutverlust und die Anzahl der Bluttransfusionen, die OP-Dauer sowie postoperative Komplikationen. Auch bei Myomektomien verringerte sich nach einer präoperativen Therapie mit GnRH-Analoga der Blutverlust. Eine

Evidenz für weitere Vorteile konnten die Cochrane-Autoren jedoch nicht feststellen.

*SPRMs versus Placebo:* Eine präoperative Behandlung mit SPRMs war assoziiert mit einem reduzierten Uterus- und Myom-Volumen sowie einem höheren Hb-Wert (Median: 0,93 g/dl).

*GnRH-Analoga versus SPRMs:* GnRH-Analoga verkleinerten das uterine Volumen stärker als 5 mg und 10 mg Ulipristalacetat-Reduktion um 47 % versus 20 % bzw. 22 %. Jedoch waren Hitzewallungen unter GnRH-Analoga häufiger. Dagegen stellten die Cochrane-Autoren keine Unterschiede hinsichtlich Blutungen oder den Hb-Werten fest.

Eine weitere Cochrane-Analyse aus dem gleichen Jahr untersuchte die medikamentöse Dauertherapie von Myomen mit SPRMs im Vergleich zu Placebo bzw. im Vergleich zu GnRH-Analoga (16):

*SPRM versus Placebo:* Unter SPRMs verminderte sich der Schweregrad der Myom-assoziierten Symptome und es erhöhte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zudem reduzierte sich der Blutverlust während der Menstruation (geringer Effekt). Gleichzeitig erhöhte sich unter einer SPRM-Therapie die Amenorrhoe-Rate.

*SPRM versus Leuprorelin (GnRH-Analoga):* Hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Myom-bezogener Symptome zeigten beide eine ähnliche Wirksamkeit. Auch im Hinblick auf den menstruellen Blutverlust und die Amenorrhoe-Rate war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Jedoch wurden *SPRM-assoziierte benigne Endometrium-Veränderungen* häufiger bei Frauen unter SPRMs beobachtet als unter Leuprorelin oder Placebo.

### Therapie von Myomen mit Ulipristalacetat

Für Ulipristalacetat galten seit Juli 2018 zwei Indikationen hinsichtlich

der Behandlung von Uterusmyomen (17):

1. Zur präoperativen Behandlung von mittleren bis starken Myom-assoziierten Symptomen, bei Frauen in der reproduktiven Phase, für die eine Operation vorgesehen ist (für maximal ein Behandlungsintervall). Diese Indikation wurde im November 2020 von der EMA gekippt.
2. Zur Intervall-Therapie (Dauertherapie) bei mittleren bis starken Symptomen aufgrund von Uterusmyomen bei Frauen in der reproduktiven Phase, für die eine Operation nicht in Frage kommt. Die verfügbaren Daten beziehen sich auf bis zu vier Behandlungsintervalle mit einer Dauer von jeweils drei Monaten und einer Dosierung von 5 mg Ulipristalacetat täglich. Zwischen den Behandlungsintervallen muss zwei Zyklen lang pausiert werden, d.h. erst mit der 2. Menstruation kann der nächste Behandlungszyklus begonnen werden.

Seit März 2020 ruhte die Zulassung von *Esmya*, zur aktuellen Indikations-Einschränkung seit November 2020 siehe den Abschnitt auf der nächsten Seite.

### Myom-Volumen unter einer intermittierenden Dauertherapie mit Ulipristalacetat

Donnez et al. untersuchten den Effekt einer Dauertherapie mit Ulipristalacetat auf das Myom-Volumen und verglichen zwei Dosierungen: 5 mg bzw. 10 mg täglich. Das Gesamtvolumen der jeweils drei größten Myome verringerte sich bereits nach dem ersten Therapieintervall und wurde mit jedem weiteren Intervall noch kleiner. Diese Reduktion blieb auch nach dem Therapieende erhalten. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Dosierungen wurden zu keinem Zeitpunkt während der Studie festgestellt. Ähnliches zeigte sich hinsichtlich einer klinisch signifikanten Volumenreduktion von insgesamt 25 % bei den drei größten Myomen (Tab. 4). Hier erhöhte sich unter 5 mg Ulipristalacetat täglich der Anteil der Studienpatientinnen mit einer 25 %-Reduktion von 62,3 % nach dem ersten Behandlungsintervall auf 78,1 % der

### Prozentuale Reduktion des Gesamtvolumens der drei größten Myome unter 5 mg Ulipristalacetat täglich

Behandlungsintervall mit 5 mg Ulipristalacetat täglich	Reduktion des Gesamtvolumens (%)
1	38,0
2	53,6
3	60,8
4	67,0

Tab. 4: Übersicht mod. nach (4)

behandelten Frauen nach dem vierten Intervall. Außerdem stieg sowohl bei 5 mg als auch bei 10 mg Ulipristalacetat täglich mit jedem weiteren Behandlungsintervall der Anteil jener Patientinnen, bei denen sich das Volumen der drei größten Myome um mindestens 50 % verringerte (18).

Im 10-mg-Studienarm wurde eine 25 %-Volumenreduktion bei den drei größten Uterusmyomen bei 66,5 % der behandelten Frauen nach dem ersten und bei 80,5 % von ihnen nach dem vierten Behandlungsintervall beobachtet. Am Ende des vierten Intervalls wurden bei 73,5 % aller Studienteilnehmerinnen eine 25 %-Volumenreduktion und zugleich eine Amenorrhoe beobachtet (18).

### Ulipristalacetat und Lebertoxizität

Neben den Indikationseinschränkungen galt bereits seit Juli 2018 eine Kontraindikation für Ulipristalacetat (*Esmya*). Demnach darf es nicht bei Frauen mit bestehenden Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Das heißt, die Behandlung mit *Esmya* darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) den oberen Normwert (ULN) um mehr als das Zweifache überschreiten (isoliert oder in Kombination mit einem Bilirubinwert, der den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreitet (> 2 x ULN)) (19).

### Lebertoxizität in klinischen Studien

Während der Phase-1- bzw. Phase-2-Zulassungsstudien für *Esmya* zeigten sich keine hepatotoxischen Auffälligkeiten oder Effekte bei täglichen Dosen von 2,5 mg bis 50 mg Ulipristalacetat bzw. 5 mg bis 20 mg. Acht Teilnehmerinnen der Phase-3-Studie (1.556 Patientinnen; 5 mg oder 10 mg Ulipristalacetat täglich) wiesen vor dem Studieneinschluss erhöhte Leberwerte von mehr als dem Dreifachen der oberen Normwertgrenze (ULN) auf, die sich jedoch im weiteren Verlauf der Studie normalisierten.

### Lebertoxizität nach der Zulassung

Seit seiner Zulassung 2012 wurde Ulipristalacetat (*Esmya*) bei mehr als 765.000 Patientinnen angewendet. Seither kam es bei vier Patientinnen, die Ulipristalacetat eingenommen hatten, zu einem Leberversagen mit anschließender Lebertransplantation (20):

1. Bei einer 55-jährigen Portugiesin deuteten früh einsetzende und unspezifische Symptome sowie der pathologische Befund der explantierten Leber auf eine bereits vorhandene Lebererkrankung hin.
2. Auch bei einer 58-jährigen Französin wies der pathologische Befund auf eine vorbestehende chronische hepatische Erkrankung durch eine Zirrhose hin.
3. Eine 45-jährige Französin litt an einer fulminant verlaufenden Hepatitis – womöglich ausgelöst durch das Humane Herpesvirus Typ 6.
4. Bei einer 46-jährigen Deutschen bestand eine Infektion mit Hepatitis-E-Viren, die möglicherweise einen fulminanten Verlauf nahm. Sie verstarb einige Monate nach der Lebertransplantation an einer unkontrollierbaren Sepsis infolge einer immunsupprimierenden Therapie.

Nach eingehender Prüfung kam die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu dem folgenden Fazit: Ein kausaler Zusammenhang zwischen Leberversagen und Ulipristalacetat (*Esmya*) ist weder bewiesen noch auszuschließen. Vorsichtshalber ruhte die Zulassung für *Esmya* von März bis November 2020.

### Einschränkungen der EMA für die Anwendung von *Esmya* 2020

Am 12.11.2020 empfahl das CHMP, das Komitee für Humanmedizin der Europäischen Arzneimittel-Behörde (EMA) eine Einschränkung der Anwendung von *Esmya*. Nach dieser Indikationseinschränkung darf *Esmya* nur noch für prämenopausale Frauen verordnet werden, die nicht operiert werden können, oder bei denen die Operation nicht erfolgreich war (21).

Das Medikament soll nicht mehr präoperativ verwendet werden, um die Wartezeit bis zur OP zu überbrücken. Diese Empfehlung wurde am 11. Januar 2021 von der Europäischen Kommission (EC) verbindlich bestätigt.

Neben der oben beschriebenen Indikationseinschränkung und Kontraindikation ordnete die EMA eine Überwachung der *Esmya*-Anwendung an. Die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die mit der Diagnose und Therapie von Myomen vertraut sind. Zudem müssen die Leberwerte regelmäßig überwacht werden. Das heißt, vor Beginn jedes Behandlungsintervalls, einmal monatlich während der ersten beiden Behandlungsintervalle sowie zwei bis vier Wochen nach Beendigung der Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Da das Sicherheitskomitee der EMA (PRAC) zu dem Schluss gekommen war, dass Risikopatientinnen für Leberschäden durch *Esmya* nicht ausreichend identifiziert werden können und Risiko-reduzierende Maßnahmen daher nicht möglich seien, wurde das Risiko-Nutzen-Verhältnis von der EMA nur für Frauen vertretbar gefunden, die sonst keine Optionen der Behandlung ihrer Myome haben.

Die Behandlung mit *Esmya* muss abgebrochen werden, wenn die Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) den oberen Normwert (ULN) um mehr als das Dreifache überschreitet. Darüber hinaus müssen die Anwenderinnen über die

möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden und erhalten eine Patientinnenkarte (19).

### Mifepriston und Estradiol

Der SPRM Mifepriston (RU-486) induziert einen Schwangerschaftsabbruch. Außerdem wurde eine längerfristige Mifepriston-Therapie in der Behandlung von Uterusmyomen, Endometriose und Cushing-Syndrom untersucht. Zu den weiteren – nicht-gynäkologischen – Anwendungsgebieten von Mifepriston gehört die Behandlung Progesteronrezeptor-positiver Meningeomen.

Eine Mifepriston-Dauertherapie ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für endometriale Hyperplasien und Polypen. Es wird vermutet, dass beides auf die Wirkung des nicht opponierten Östrogens auf das Endometrium-Gewebe zurückgeht.

### Orale GnRH-Rezeptor-antagonisten

Der orale GnRH-Antagonist Elagolix, der in den USA seit 2018 für die Behandlung von Endometriose zugelassen ist, hat in einer Studie, die 2018 veröffentlicht wurde, auch ermutigende Ergebnisse für Uterusmyome gezeigt. Durch die orale Gabe wird im Falle einer Zulassung die Steuerbarkeit der Behandlung gegenüber monatlichen Injektionen möglicherweise verbessert werden. Relugolix wurde als orales Kombinationspräparat (mit Estradiol 1,0 mg und NETA 0,5 mg) in den USA zur Behandlung von Myomen und Endometriose bei der FDA eingereicht und wird derzeit evaluiert.

### Fazit für die Praxis

Nicht jedes Myom muss behandelt werden. Eine medikamentöse Therapie kann in der Behandlung von Uterusmyomen eine Alternative zur Hysterektomie oder Myomektomie bieten. Es bestehen jedoch derzeit keine einheitlichen Therapieempfehlungen. Je nach Symptomatik, Behandlungsziel und geplanter Therapiedauer können Gestage-

ne, kombinierte orale Kontrazeptiva, GnRH-Analoga oder Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs) wie Ulipristalacetat eingesetzt werden. GnRH-Analoga und SPRMs können das uterine Volumen sowie den Blutverlust verringern. Für Ulipristalacetat gilt seit November 2020 eine deutliche Indikationseinschränkung: nur wenn eine Operation nicht in Frage kommt oder die Operation nicht erfolgreich war, darf *Esmya* prämenopausalen Frauen verordnet werden. Es darf nicht mehr präoperativ in der Wartezeit auf eine Operation angewandt werden.

Bestehende Lebererkrankungen sind eine Kontraindikation für Ulipristalacetat. Während der Behandlung müssen die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Für die oralen GnRH-Rezeptor-Antagonisten ist im Jahr 2021 erhöhte Aufmerksamkeit zu erwarten, besonders für den Fall, dass sie in Europa zugelassen werden.

## Literatur

- Ahrendt HJ et al.: Prevalence of uterine myomas. Data of an epidemiological study in Germany. Arch Gynecol Obstet. 2016 Jun;293(6):1243-53. Doi: 10.1007/s00404-015-3930-8
- Foth D et al.: Symptoms of uterine myomas. Data of an epidemiological study in Germany. Arch Gynecol Obstet. 2017 Feb;295(2):415-426. Doi: 10.1007/s00404-016-4239-y
- Pritts EA et al.: Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1215-23
- Donnez J, Dolmans MM: Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Update. 2016 Nov;22(6):665-686
- Munro MG et al.: FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Apr;113(1):3-13
- Brucker SY et al.: Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. Fertil Steril. 2014 Jan;101(1):237-241.e1
- Pritts EA et al.: Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1215-23
- S3-Leitlinie Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. AWMF-Registernummer 015/070, April 2015, gültig bis 30.12.2019
- Hadji P et al.: Uterus myomatosus bei Frauen mit Kinderwunsch. Zuwarten oder eingreifen? FRAUENARZT. 58, 2017, Nr. 12
- Quin J. et al.: Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a metaanalysis based on cohort and case-control-studies. Arch Gynecol Obstet. 2013 Jul;288(1):139-48
- Senol T et al.: Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. Clin Exp Obstet Gynecol. 2015;42(2):22-7
- Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopai-boon M, Mol BWJ: Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD008994. DOI: 10.1002/14651858.CD008994.pub2
- Eder S et al.: Efficacy and safety of tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. Womens Health (Lond). 2013 Jul;9(4):397-403
- Moroni RM et al.: Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010854. DOI: 10.1002/14651858.CD010854.pub2
- Lethaby A et al.: Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD000547. DOI: 10.1002/14651858.CD000547.pub2
- Murji A, Whitaker L et al.: Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD010770. DOI: 10.1002/14651858.CD010770.pub2
- Gedeon Richter, ESMYA® (Ulipristalacetat 5 mg): Verschreibungsleitfaden für Ärzte, September 2018, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ([https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/ulipristal-esmya-aerzte1.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/ulipristal-esmya-aerzte1.pdf?__blob=publicationFile&v=3)) Zugriffen: 02.06.2019
- Donnez J et al.: Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate, Fertil Steril. 2016 Jan;105(1):165-173.e4. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.032
- Indikationseinschränkung, neue Kontraindikation sowie die Notwendigkeit zur Überwachung der Leberfunktion bei der Anwendung von *Esmya*® (Ulipristalacetat) 5 mg Tabletten, GedeonRichter Pharma GmbH, 26. Juli 2018 ([https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmyaec.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-esmyaec.pdf?__blob=publicationFile&v=3)) Zugriffen: 02.06.2019
- European Medicines Agency, EMA/442745/2018 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Assessment report, Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data, 17 May 2018, Invented name: *Esmya*, INN/active substance: ulipristal acetate Procedure number: EMEA/H/A-20/1460/C/2041/0043, ([https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/esmya-article-20-procedure-prac-assessment-report_en.pdf)) Zugriffen: 02.06.2019
- Stellungnahme der Europäischen Arzneimittel-Agentur, die am 12. November 2020 vom Ausschuss für Humanarzneimittel abgegeben wurde. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ulipristal-acetate-5mg-medical-products>. Letzter Zugriff am 29.01.2021

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Vanadin-Seifert-Klauss  
Oberärztin der Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde im Klinikum rechts  
der Isar der Technischen Universität  
München  
Ismaninger Str. 22  
81675 München  
[vanadin.seifert-klauss@tum.de](mailto:vanadin.seifert-klauss@tum.de)



Prof. Dr. med.  
V. Seifert-Klauss