

# Kombinovaná liečba relugolixom v prvej línii riešenia symptomatických myómov a bolestí spojených s endometriózou – kazuistiky z klinickej praxe.

Autor: doc. MUDr. Karol Dókuš, PhD.

Pracovisko: II. Gynekologicko – pôrodnicka klinika SZU a FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, prednosta: doc. MUDr. Karol Dókuš, PhD.

Kontakt: [kdokus@nspbb.sk](mailto:kdokus@nspbb.sk)

## Abstrakt

Práca prináša ilustračný súbor kazuistík z bežnej klinickej praxe, u ktorých boli pomocou kombinovanej liečby relugolixom úspešne riešené príznaky a symptómy myómov uteru a chronická panvová bolesť spojená s adenomyózou a endometriózou u rôznych pacientok.

**Kľúčové slová:** relugolix, myómy maternice, menštruačné krvácanie, pánovová bolesť, endometrióza

## Abstract

The work presents an illustrative collection of case series from routine clinical practice, where symptoms and signs of uterine fibroids and chronic pelvic pain associated with adenomyosis and endometriosis were successfully managed in various patients using combined therapy with relugolix.

**Keywords:** relugolix, uterine fibroids, menstrual bleeding, pelvic pain, endometriosis

## Úvod

Myómy maternice, známe aj ako fibrómy, sú benígne nádory uteru, ktoré sa vyskytujú u mnohých žien. Tieto nádory môžu často spôsobovať panvové bolesti, dyskomfort a silné menštruačné krvácanie vedúce k anemizácii ženy. Tradičným postupom liečby v takýchto prípadoch býva operačné odstránenie myómov prípadne celej maternice abdominálnou alebo vaginálnou cestou. Dnes sa však do popredia stále viac dostávajú konzervatívne a neinvazívne postupy, ktoré umožňujú eliminovať operačný zákrok a zachovať maternicu a fertilitu aj u žien

v strednom veku a perimenopauze, no najmä u takých, ktoré si doposiaľ nestihli splniť svoje reprodukčné plány.

Konzervatívny prístup vo svojich odporúčaní reflektujú aj príslušné odborné spoločnosti, podľa ktorých má byť farmakologická liečba primárnym terapeutickým postupom riešenia symptomatickej myomatózy u žien vo fertilnom veku [1,2]. Príkladom takéhoto liečebného postupu je aj kombinovaná liečba relugolixom (RCT; relugolix 40 mg + estradiol 1 mg + norethisteron acetát 0,5 mg), ktorá je indikovaná na liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov uteru u žien v reprodukčnom veku a jej cieľom je úprava silného menštruačného krvácania, sprievodných bolestivých prejavov a zástava rastu myómov s možnosťou dlhodobej kontinuálnej liečby.

Nasledujúce vybrané kazuistiky ilustrujú indikačné spektrum a možnosti terapeutického využitia kombinovanej liečby relugolixom v bežnej gynekologickej praxi.

## Kazuistiky

### Kazuistika 1: Konzervatívna liečba myómov ako faktora neplodnosti s následným úspešným pôrodom.

Nullipara, 34-ročná, s anamnézou 1x spontánneho potratu v 17. týždni tehotenstva bola zmluvným gynekológom odoslaná na zváženie operačného odstránenia myómov uteru, ako predpokladanej príčiny potratu. Menštruačný cyklus pravidelný, v trvaní do 5 dní, normálnej intenzity. Bez inej záťaže, chronickej liečby v osobnej anamnéze, nefajčiarka. V minulosti mala operovanú nosovú prepážku. Pri UZ vyšetrení na 18. deň cyklu uterus mierne zväčšený v strednom postavení, deformovaný viacerými intramurálnymi myómami, konkrétne na prednej stene myóm 0/44x43mm (podľa klasifikácie FIGO typu 2-5), v oblasti fundu 0/27mm, na zadnej stene 0/17mm a na ľavej hrane 2 myómy 0/17 a 16mm. Endometrium v dutine uteru sekrečné, hrúbky 6mm, ostrá junkcia s myometriom. Hrúbka myometria medzi myómom na prednej stene a dutinou je minimálna, do 2mm. Myóm tvorí prevažnú časť hrúbky prednej steny. Adnexa uteru a ovaria sú bilaterálne normálnej veľkosti a echoštruktúry, Douglasov priestor bez známok voľnej tekutiny. Diagnostický záver: Uterus myomatosus a zaťažená pôrodnica anamnéza pre neskorý potrat v 17. týždni. Po rozhovore a dohode s pacientkou je jej vzhľadom na nepriaznivú lokalizáciu myómu na prednej stene odporučená 3 mesačná kombinovaná liečba relugolixom a na základe dosiahnutého efektu bude zvážený ďalší postup, vrátane možnosti operačnej myomektómie. Liečbu toleruje dobre, nastupuje u nej amenorea. Po 3 mesiacoch kontrolným UZ vyšetrením potvrdené zmenšenie myómov na prednej stene myóm 35x31 mm (obj. redukcia o 54%), vo funde 17mm a na zadnej stene 12 mm. Myómy na ľavej hrane 15 resp. 13 mm. Endometrium v dutine nízke, ostro ohraničené. Po konštatovaní dosiahnutia dobrého efektu je liečba ukončená. Pri ďalšej kontrole o 3 mesiace má pacientka pozitívny tehotenský test a na UZ vyšetrení je v dutine uteru potvrdená vitálna gravidita zodpovedajúca 5+3 týždňu. Jej ďalší priebeh bol významnejších komplikácií a vyústil do spontánneho pôrodu zdravého novorodenca v 37+4 týždni.

## Kazuistika 2: Redukcia objemu submukózneho myómu pred hysteroskopickou resekciou.

Pacientka, 35-ročná, odoslaná zmluvným gynekológom na operačné riešenie pre symptomatický submukóznny myóm so sekundárnou anémiou (Hgb 93g/l) na antianemickej p.o. liečbe. Anamnesticky raz rodila cisárskym rezom a mala 2x včasný spontánny potrat bez potreby inštrumentálnej revízie. Na kontrolu menometrorágie dlhodobo užíva Duphaston 2x1 tbl. denne. V UZ obraze na zadnej stene a pravej hrane v dutine uteru je submukóznny myóm (klasif. podľa FIGO typ 1-2) s rozmermi 80x60x60 mm, endometrium je nízke, ovária sú normálnej echoštruktúry. Vzhľadom k nálezu je pacientke pred resekciou myómu odporučená kombinovaná liečba relugolixom na 3 mesiace. Liečbu pacientka dobre toleruje, prechodne pociťuje návaly a po 2. cykle dochádza k amenoree. Pred plánovanou operáciou je Hgb 121g/l, myóm má rozmery 65x50x50 mm (obj. redukcia o 45%). Hysteroresektoskopická ablácia submukózneho myómu prebehla bez významnejšieho sprievodného krvácania a komplikácií. Histologicky je potvrdený hyalínne zmenený leiomyóm, prípadne adenomyóm bez koagulačných nekroz a celulárnych atypií. V histológii boli súčasne fragmenty dysfunkčného endometria vzhľadu vyvinutej sekrečnej fázy, bez celulárnych atypií.

## Kazuistika 3: Symptomatická myomatóza u pacientky, ktorá odmieta operačné riešenie a transfúziu krvi.

45-ročná pacientka, 1-gravida a 1-para, opakovane vyšetrovaná na hematológii pre sideropenickú anémiu s relatívne dobrou liečebnou odozvou na feroterapiu. Žiadne operácie nemala, hormonálnu liečbu neužívala. Naďalej však sledovaná pre hypochrómnu mikrocytovú anémiu pri nadmerných gynekologických stratách s reaktívnou trombocytózou. V osobnej anamnéze sledovaná a liečená pre depresívny syndróm a asthmu bronchiale. Hlásí sa aj k svedkom Jehovovým a okrem operačnej intervencie tak odmieta aj prípadnú transfúziu liečbu. Z gynekologickej stránky cyklus pravidelný so silným krvácaním. Raz spontánne rodila v termíne, iné tehotenstvo nebolo. Pri námahe sa zadýchava, cíti sa unavená, niekedy sa jej točí hlava, máva závraty. Vzhľadom k tomu je odporučená kombinovaná liečba relugolixom na 3 mesiace. Na liečbe sa intenzita menzes upravila, krváca slabo 2-3 dni. Tolerancia liečba veľmi dobrá, nemá ťažkosti. Pri UZ vyšetrení uterus v AVF, homogénnej echoštruktúry, endometrium 8 mm, pravidelné, ohraničené, na zadnej stene intramurálny myóm FIGO 2-5 o veľkosti 91x85x74mm, vo funde a ľavom rohu subserózne myómy FIGO 6 o veľkosti 42x40 mm resp. 55x51 mm, obe ovária primeranej echoštruktúry a veľkosti. Pokračuje kontinuálne v kombinovanej liečbe relugolixom. Pacientka na liečbe nekrváca, je bez bolestí a je s ňou výsostne spokojná. Pri UZ kontrole o 3 mesiace myóm na zadnej stene uteru o priemere 75x67x61 mm (obj. redukcia o 44%), vo funde guľovité myómy priemeru 36x30 mm resp. 43x46mm (kombinovaná obj. redukcia o 42%), v dutine uteru nízke endometrium do 3mm, junkcia s myometriom ostrá, ovária normálnej veľkosti a štruktúry. Pacientka je s liečbou veľmi spokojná, o operačnom riešení naďalej neuvažuje a je odhodlaná pokračovať v kombinovanej liečbe relugolixom ďalej.

## Kazuistika 4: Fertilitu zachovávajúca liečba adenomyózy a chronickej panvovej bolesti.

Pacientka, 37-ročná, odoslaná na zváženie operačného riešenia pre chronické bolesti spojené s adenomyózou a pánvovou endometriózou (chronická pelvialgia, dyspareunia a dysmenorea).

V minulosti opakovane neúspešne riešená sterilita v rámci IVF, nullipara, po 1x včasnom potrate bez potreby revízie. Podstúpila opakované gynekologické LSK operácie, posledná pred 2 rokmi, kde resekcia nodulov DIE endometriózy sakrouterinných väzov, bilaterálna salpingoovariolýza s resekciami endometriómu ľavého ovaria 0/2cm a salpingektómiou a rektosigmoideolýzou. Histologicky potvrdená endometrióza, klasifikácia #Enzian(s) P2, O1/0, T3/2, A0, B2/1, C1, FA(u). V osobnej anamnéze bez údajov o TECH, nefajčiarka s BMI 35kg/m<sup>2</sup> na rozhraní obezity I. - II. stupňa. Pre hypotyreózu užíva L-Thyroxín 75ug p.o. denne a pre ľahkú anémiu p.o. preparáty železa. Bez onkologickej rodinnej záťaže. Roky je gynekológom sledovaná a liečená (COC) pre chronickú cyklickú panvovú bolesť, menzes v rozmedzí 21-35 dní s krvácaním 5-10 dní. Pri UZ vyšetrení uterus v SP, mierne zväčšený, prítomná asymetria prednej a zadnej steny uteru, kde na prednej sú známky adenomyózy, ovaria v typickej lokalizácii, vpravo vaječník semifixovaný s 2x2,5cm endometriómom, vľavo ovarium normálnej štruktúry (vľavo stav po salpingektómii), Douglasov priestor bez voľnej tekutiny. Stav pacientky uzatvorený ako chronická panvová bolesť na podklade adenomyózy, zrastov a endometriómu pravého ovaria. Navyše ide o stav po opakovaných LSK s resekciami endometriózných nodulov na sakrouterinných väzoch. Vzhľadom na nesplnené reprodukčné plány a vek pacientka odmieta radikálnejšie operačné riešenie, preto je jej ako alternatíva navrhnutá kombinovaná liečba relugolixom, s ktorou súhlasí. Pri kontrole po 3 mesiacoch liečby uvádza výrazný ústup bolestí a amenoreu. Vzhľadom na veľmi dobrú toleranciu a spokojnosť s efektom liečby je rozhodnutá v nej ďalej pokračovať.

## Záver

Myómy maternice sú problémom mnohých žien a môžu im spôsobovať výrazné nepohodlie a obmedzovať ich sociálne, pracovné a aj partnerské fungovanie. Tradičné chirurgické zákroky však nie sú z viacerých dôvodov vždy tou najlepšou voľbou pre ich riešenie. Alternatívou ich chirurgického odstránenia je farmakoterapia s využitím perorálnej kombinovanej antikoncepcie, gestagénov a kyseliny tranexámovej, prípadne minimálne invazívne intervencie v podobe embolizácie uterinných artérií, magnetickou rezonanciou riadenej fokusovanej ultrasonografie a pod. [3]. Uvedené metódy majú takisto potenciál ženám ponúknuť efektívne a častokrát aj definitívne riešenia. Publikované údaje z randomizovaných štúdií však potvrdzujú, že ich účinnosť je v prípade symptomatických myómam naďalej limitovaná [4].

Prvé významné úspechy kauzálnej farmakoterapie cielenej na hormonálnu závislosť myómov prinieslo zavedenie injekčne podávanej hormonálnej liečby analógmi GnRH [5], ale ich použitie bolo spojené s výraznými nežiaducimi účinkami a trvanie liečby je preto časovo obmedzené. Podobne, aj perorálne podávaní antagonisti GnRH umožňujú rýchlu a reverzibilnú supresiu sekrécie gonadotropínov a ovariálnych pohlavných hormónov, čo vedie k účinnej liečbe silného menštruačného krvácania u žien s myómami uteru. Antagonisti GnRH sú indikovaní aj na liečbu stredne závažnej a závažnej bolesti asociovanej s endometriózou, pričom adíciou účinnej „add back“ terapie je možné redukovať ich nežiaduce prejavy v zmysle hypoestrinizmu [6]. Kombinovaná liečba relugolixom sa tak stala preferovanou formou farmakologickej liečby, ktorá významne znižuje intenzitu menštruačného krvácania pri myómoch maternice, no súčasne zachováva minerálnu denzitu kostí [7]. V klinických štúdiách sledujúcich jej efektívnosť a bezpečnosť, bol preukázaný jej zjavne pozitívny vplyv na trvalú úpravu silného menštruačného krvácania (87,7 %) a redukciu krvných strát (89,9 %) [9]. Kombinovaná liečba

relugolixom (relugolix 40 mg + estradiol 1 mg + noretisterón acetát 0,5 mg) je tak účinnou, bezpečnou a kauzálnou liečbou pre široké spektrum pacientok s myomatózou uteru, ktorá zároveň zlepšuje aj príznaky endometriózy a to všetko pri minimalizácii rizika úbytku kostnej hmoty a vazomotorických symptómov [9]. Vyššie uvedené poznatky reflektujú v poslednej aktualizácii z júna 2023 aj štandardné klinické postupy vydané MZ SR, ktoré v rámci diagnostického a terapeutického manažmentu pre liečbu myómov maternice zaraďujú kombinovanú liečbu GnRH antagonistom s add-back terapiou do prvej línie liečby symptómov myómov maternice [1]. Jej nezanedbateľnou výhodou oproti operačnému riešeniu ostáva aj reverzibilita tejto formy liečby.

## Literatúra

1. Štandardné klinické postupy MZ SR. Diagnostický a terapeutický manažment myómov maternice. 1. revízia jún 2023 Dostupné na: <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-gyneklologia-a-porodnictvo/>
2. Doporučené postupy ČGPS ČLS JEP: Diagnostika a liečba děložních myomů. Revize doporučeného postupu ČGPS ČLS JEP č. 1/2020 Sb.,Schváleno výborem ČGPS ČLS JEP dne 7. 10. 2021. Dostupné na: <https://www.gynultrazvuk.cz/uploads/recommendedaction/97/doc/j-2021-05-diagnostika-a-lecba-deloznich-myomu.pdf>
3. Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK et al. Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA. BJOG 2017; 124(2): 322–330. doi: 10.1111/1471-0528.14383.
4. Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS et al. Medical therapies for uterine fibroids – a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS One 2016; 11(2): e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631.
5. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod Update 2016; 22(6): 665–686. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
6. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. N Engl J Med 2017; 377(1): 28–40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089.
7. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. N Engl J Med 2021; 384(7): 630–642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283.

8. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd et al. Long-term relugolix combination therapy for symptomatic uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2022; 140(6): 920–930. doi: 10.1097/AOG.0000000000004988.
9. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Erratum in: *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):660. PMID: 35717987.