

## Expertenbrief No 43

### Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

## Ulipristalacetat für die Therapie von Uterusmyomen

**Autoren: P. Stute, R. Bürki, Ch. Honegger, I. Streuli, J. Bitzer, D. Surbek**

**Vernehmlassung: Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie AGE**

Ulipristalacetat (UPA) ist ein sog. Selektiver Progesteronrezeptormodulator (SPRM) und seit kurzem für die präoperative 3-monatige Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus bei Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zwei Phase III Studien (PEARL-I+II) untersucht.

### Hintergrund

Leiomyome sind gutartige, monoklonale Tumoren des Uterus. Die kumulative Inzidenz ist sehr hoch und beträgt bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr und darüberhinaus schätzungsweise 70% [1]. Die Therapieindikation hängt im Wesentlichen von der klinischen Symptomatik und weiteren Faktoren wie Grössenzunahme, Nekrose, Infektion oder Torsion ab. Im Vordergrund der Behandlung steht bisher die chirurgische (mit oder ohne Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten) und im geringeren Ausmass die radiologische Therapie. Da Progesteron bzw. die Progesteronrezeptoren (PR) eine Schlüsselrolle in der Regulation des Myomwachstums besitzt [2], wurde der Einsatz von sog. Selektiven Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM) in der Myomtherapie untersucht. Ulipristalacetat (UPA) ist der erste neu für die präoperative Myomtherapie zugelassene SPRM.

### Indikationen für Ulipristalacetat

UPA ist zur Zeit für folgende Indikation in der Schweiz zugelassen: Behandlung mittlerer bis starker Symptomatik<sup>1</sup> durch Gebärmuttermyome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation geplant ist. Die kontinuierliche Behandlungsdauer beträgt 3 Monate und beginnt während der ersten Woche des Menstruationszyklus in der Dosierung 1 Tablette à 5 mg UPA/Tag oral.

Da noch unklar ist, ob eine UPA Vorbehandlung den operativen Eingriff erleichtert oder nicht, ist diese Indikation nicht automatisch auf alle Frauen mit Indikation zur operativen Therapie von Myomen übertragbar. Vielmehr wird analog zur präoperativen Therapie mit GnRH-Agonisten folgende Indikation für eine präoperative Therapie mit UPA empfohlen: 1) präoperative Anämie, 2) Myom > 8 cm vor laparoskopischer Myomektomie, 3) Myom Typ II > 4 cm vor einer hysteroskopischen Myomektomie und 4) ungünstig lokalisiertes Myom [3].

Neu wurde UPA auch in der Schweiz zur Notfallkontrazeption innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr in der Dosierung einmalig 1 Tablette à 30 mg UPA oral zugelassen.

<sup>1</sup> Anmerkung: Die Symptomatik bezieht sich v.a. auf Schmerzen und Lebensqualität, aber nicht z.B. auf Dysmenorrhoe im Besonderen.

### Wirkmechanismus

Der SPRM Ulipristalacetat (UPA) bindet mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor (PR) und besitzt hier eine sowohl antagonistische als auch partiell agonistische Aktivität. UPA bindet mit einer schwachen Affinität an den humanen Androgenrezeptor, aber nicht an den Östrogen- bzw. Mineralokortikoidrezeptor. Beim Menschen wurden keine antiglukokortikoiden Effekte beobachtet [4]. UPA besitzt antiproliferative, proapoptotische [5], anti-angiogene [6] und die extrazelluläre Matrix destabilisierende [7] Eigenschaften in kultivierten Leiomyomzellen, nicht aber in gesunden Myometriummzellen. UPA hemmt darüberhinaus die Ovulation, ohne die Östrogenserkonzentration wesentlich zu beeinflussen [8, 9].

### Pharmakokinetik [10]

Die Peakplasmakonzentration wird nach oraler Einmalgabe von 5 mg UPA nach etwa einer Stunde erreicht und beträgt 23,5 ng/ml. Die korrespondierende AUC<sub>∞</sub> beträgt 61,3 ng x h/ml. UPA ist zu > 98% an Plasmaproteine gebunden, wird durch hepatisches Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt 38 Stunden.

### Wirksamkeit

Die Zulassung von UPA für die präoperative Myomtherapie bei Frauen im reproduktiven Alter erfolgte auf Basis von zwei internationalen, 12-wöchigen, randomisierten kontrollierten Phase III Studien, PEARL-I [9] und PEARL-II [11]. Zwei UPA Dosierungen (5 und 10 mg/Tag) wurden jeweils entweder mit Plazebo (PEARL-I) oder dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat (3,75 mg/Monat) (PEARL-II) verglichen. In beiden Studien wurden prämenopausale Frauen mit Hypermenorrhoe infolge von Uterusmyomen und geplanter operativer Therapie eingeschlossen. In einer nachfolgenden open-label Studie (PEARL-III Extension Study) wurde die maximal 4-fach wiederholte jeweils 3-monatige Gabe von UPA (10 mg/Tag) bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit untersucht [12].

1. Die Amenorrhoeerate ist nach 3-monatiger UPA Therapie mit bis zu 80% signifikant höher als unter Plazebo. Die Amenorrhoe tritt hierbei zügig ein, d.h. bei 50% der Anwenderinnen innerhalb von 10 Tagen. (PEARL-I) **Ib**
2. Die Amenorrhoeerate ist nach 3-monatiger UPA (80-90%) oder Leuprorelinacetat Therapie (75%) vergleichbar, wobei die Amenorrhoe signifikant schneller unter UPA eintritt. (PEARL-II) **Ib**
3. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag) führt zu einer Amenorrhoeerate von ca. 90%. (PEARL-III Extension Study) **Ila**
4. Unter einer 3-monatigen UPA Therapie nimmt das per MRI gemessene gesamte Myomvolumen im Vergleich zu Plazebo signifikant um bis zu 20% ab. (PEARL-I) **Ib**
5. Das per Ultraschall gemessene Gesamtvolumen der drei grössten Myome nimmt unter 3-monatiger Therapie mit UPA oder Leuprorelinacetat gleichermaßen um ca. 35-50% ab. (PEARL-II) **Ib**
6. Die 3-monatige Therapie mit dem GnRH-Agonist Leuprorelinacetat (ca. 45%) reduziert das uterine Volumen stärker als UPA (ca. 20%). (PEARL-II) **Ib**
7. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag) führt bei etwa 80% der Frauen zu einer mindestens 25% Volumenreduktion der drei bei Baseline sonographisch grössten Myome. (PEARL-III Extension Study) **Ila**
8. Eine 3-monatige UPA oder Leuprorelinacetat Therapie führt zu einer signifikanten Minderung der Schmerzintensität und Verbesserung der Lebensqualität. (PEARL-I+II) **Ib**
9. Frauen, die während 3 Monate UPA erhalten und im Anschluss nicht operiert werden, zeigen nach 6 Monaten ein signifikant geringeres Myomneuwachstum als jene, die Leuprorelinacetat erhalten. (PEARL-II) **Ib**

### Unerwünschte Wirkungen

Weder in PEARL-I noch in PEARL-II traten klinisch signifikante Nebenwirkungen auf. In PEARL-I zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistischer Unterschied in der Häufigkeit von Nebenwirkungen. In PEARL-II traten im UPA Behandlungsarm signifikant weniger Nebenwirkungen, v.a. weniger Hitzewallungen, als im GnRH-Agonisten-Behandlungsarm auf. Folgende unerwünschten Wirkungen können während einer UPA Therapie auftreten (www.kompendum.ch):

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Hitzewallungen, Amenorrhoe, reversible Zunahme der Endometriumdicke<sup>2</sup>.
- Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Kopfschmerzen, Schwindel, Stimmungsschwankungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Akne, Hyperhidrose, Muskelschmerzen, Ödem, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hypercholesterinämie, Mastodynie, Dysmenorrhoe, uterine Blutung, Ovarialzysten
- Gelegentlich ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ): Angstzustände, Epistaxis, Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Flatulenz, Obstipation, Hautläsionen, Harninkontinenz, Metrorrhagie, Zwischenblutung, Fluor vaginalis, Asthenie, Hypertriglyceridämie, Gewichtszunahme, Rückenschmerzen, Unterbauchschmerzen.

### <sup>2</sup> Anmerkung

In PEARL-I wurde die Endometriumsdicke per MRI und in PEARL-II per Sonographie gemessen. In PEARL-I [9] nahm die Endometriumsdicke in allen Behandlungsarmen zu, wobei der Anteil der Frauen mit einer Endometriumsdicke > 16 mm bei Therapieende mit UPA (8-11%) höher als mit Plazebo (2%) war. Am Ende der 6-monatigen therapiefreien Follow-up Phase war der Anteil der (nicht-operierten) Frauen mit einer Endometriumsdicke > 16 mm in allen Behandlungsarmen vergleichbar (ca. 2,5-5%). Die histologische Untersuchung des Endometriums zeigte nach Abschluss der Interventionsphase bei 57-62% der UPA Anwenderinnen eine nicht-physiologische Veränderung des Endometriums (PAEC=PRM-associated endometrial changes), welche am Ende der 6-monatigen Follow-up Phase nicht mehr nachweisbar war. Zu keinem Zeitpunkt wurde für UPA eine Endometriumshyperplasie oder ein Karzinom nachgewiesen. PEARL-II [11] zeigte ähnliche Veränderungen der Endometriumsdicke unter UPA Therapie, wohingegen der GnRH-Agonist zu einer ca. 50% Reduktion der Endometriumdicke führte. Die histologische Untersuchung des Endometriums zeigte für jeweils eine UPA Anwenderin nach Abschluss der 12-wöchigen Interventionsphase bzw. der 6-monatigen therapiefreien Follow-up Phase eine einfache Endometriumshyperplasie. In der PEARL-III Extension Study [12] wurde bei 15 von 107 Frauen nach 4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag ein PAEC diagnostiziert, welches drei Monate später bei 12 von 15 Frauen nicht mehr nachweisbar war. Die restlichen drei Frauen wiesen histologisch nicht-physiologische endometriale Veränderungen auf.

### Kontraindikationen

Genitalblutung unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als Gebärmuttermyome; Endometrium-, Cervix-, Mamma- oder Ovarialmalignome; Hypersensitivität gegenüber UPA oder anderen Inhaltsstoffen; Schwangerschaft; Laktation; (noch) Behandlungsdauer von mehr als 3 Monaten.

### Empfehlungen zur UPA-Therapie bei uterinen Myomen

Bei der Entscheidungsfindung für ein operatives, radiologisches oder medikamentöses Vorgehen bei Uterusmyomen sind verschiedene Faktoren wie die Intensität der uterinen Blutungsstörung (z.B. Hb-wirksame uterine Blutungen, klinische Zeichen der Anämie), eventuelle Beeinträchtigung der Miktion und Darmmotilität, Unterbauchbeschwerden / Schmerzen, Fertilität und (reproduktives) Alter der Patientin sowie ein allfälliger Kinderwunsch oder Wunsch nach definitiver Kontrazeption zu berücksichtigen. Der Vorteil des Einsatzes von UPA vor einer geplanten operativen Sanierung von Uterusmyomen (= zugelassene Indikation von Ulipristalacetat) liegt in der zügigen Blutungskontrolle bei Frauen mit Hb-wirksamer myombedingter Menorrhagie und in der Reduktion des Myomvolumens bei insgesamt guter Tolerabilität. Welchen Stellenwert UPA langfristig in der Myomtherapie einnehmen wird, muss abgewartet werden. Welche

Langzeitrisiken (z.B. Endometrium- und Mammakarzinomrisiko) aber mit z.B. einer UPA-Erhaltungstherapie verbunden sind, ist offen. Für eine über 3-monatige Therapiedauer bzw. einen rein medikamentösen (Dauer-)Therapieansatz mit UPA liegen zwar erste Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vor [12]. Dies ist jedoch noch unzureichend, so dass momentan eine Langzeittherapie mit UPA noch dem Off-Label-Use unterliegt.

UPA wirkt weitgehend kontrazeptiv, es liegen jedoch keine umfassenden Daten zur kontrazeptiven Sicherheit vor. Deshalb sollte bei fertilen Frauen eine zusätzliche Verhütungsmethode, vorzugsweise Barrieremethoden, eingesetzt werden. Die Kombination mit hormonellen Kontrazeptiva wird aufgrund möglicher Interaktionen am Progesteronrezeptor nicht empfohlen. Wenn eine Schwangerschaft unter der Therapie mit UPA eintritt, muss UPA umgehend abgesetzt werden. In Tierversuchen wurden keine teratogenen Effekte von UPA beschrieben. UPA ist in der Dosierung von 5 mg täglich kein Abortivum.

### Myomtherapie und Schwangerschaft

Relevant bei der Indikationsstellung der kombinierten UPA- und operativen Therapie von Myomen bei Subfertilität ist, dass gemäss Cochrane-Metaanalyse ungenügende Evidenz vorhanden ist um die Rolle einer operativen Therapie von Myomen (insbesondere bei intramuralen wie subserösen Myomen) im Hinblick auf die Fertilität zu evaluieren [13]. Am ehesten sind gemäss einzelner Studien günstige Effekte auf die Fertilität bei der hysteroskopischen Resektion submuköser Myome zu beobachten, weshalb diese Therapie oft indiziert wird [14]. Myome ab einer bestimmten Grösse bedeuten aber auch relevante Risiken für die Schwangerschaft. Dazu gehören das erhöhte Risiko für Spätaborte, Frühgeburten, intrauterine Wachstumsretardierung und postpartale Blutungen. Eine Verkleinerung oder Entfernung von grossen Myomen vor einer Schwangerschaft ist bei grossen Myomen daher möglicherweise sinnvoll, allerdings fehlen hier randomisierte Studien. Von den in PEARL-II und -III mit UPA behandelten Frauen (n=52) erzielten 71% der Frauen mit Kinderwunsch insgesamt 18 Schwangerschaften, von denen 12 zur Geburt eines gesunden Kindes und 6 in einem Frühabort mündeten. Weder während der Schwangerschaft noch nach der Geburt zeigte sich ein signifikantes Myomwachstum [15].

### Weitere Indikationen

Aufgrund der speziellen Eigenschaften von UPA sind weitere Indikationen denkbar, wie beispielsweise eine nicht-operative Verkleinerung von Myomen vor geplanter Schwangerschaft (wie oben erwähnt), die rein medikamentöse Therapie von Myomen bzw. von myombedingten Blutungsstörungen, Therapie der nicht-myombedingten Hypermenorrhoe bei prämenopausalen Frauen, bis hin zur Endometriose-therapie. In der Behandlung der Endometriose sollte UPA allerdings nur im Rahmen von Studien angewendet werden. Cave: Für die genannten möglichen Indikationen gibt es allerdings in der Schweiz zur Zeit noch keine Zulassung. Findet die Anwendung ausserhalb der zugelassenen Indikation statt, gilt sie somit als off-label use (siehe auch Expertenbrief SGGG Nr. 23 über die Empfehlungen bezüglich off-label use).

### Interessenskonflikte der Autoren:

Petra Stute: Referentin und Mitglied von Advisory Boards von MSD, Vifor, Sankyo Daiichi, Kade, Abbott.

Johannes Bitzer: Mitglied und Leitung von Advisory Boards der Firma Gedeon Richter zu Weiterentwicklungen im Bereich Kontrazeption, Menopause und Ulipristal. Ausserdem Tätigkeit als Consultant, Referent und Mitgliedschaft in Advisory Boards von MSD, Bayer Health Care, Gedeon Richter, Lilly, Pfizer, Atavis, HRA, Abbott.

Christoph Honegger: Besuch UPA Symposium Barcelona 2013 mit Unterstützung von Gedeon Richter.

Isabelle Streuli: Mitglied Advisory Boards von Gedeon Richter

Daniel Surbek: Mitglied Advisory Boards von Gedeon Richter, MSD, Vifor, Ferring

### Literatur

- [1] Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:100-7.
- [2] Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26:423-38.
- [3] Dubuisson J, Dubé M-J, Stucki D, Hagmann P, Hess T, Hoogewoud H, et al. Traitement conservateur des fibromes: recommandations pour la pratique. *Revue Médicale Suisse.* 2005;40(9):2591-7.
- [4] McKeage K, Croxtall JD. Ulipristal acetate: a review of its use in emergency contraception. *Drugs.* 2011;71:935-45.
- [5] Xu Q, Takekida S, Ohara N, Chen W, Sitruk-Ware R, Johansson ED, 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.
- [6] Xu Q, Ohara N, Chen W, Liu J, Sasaki H, Morikawa A, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2006;21:2408-16.
- [7] Xu Q, Ohara N, Liu J, Amano M, Sitruk-Ware R, Yoshida S, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod.* 2008;14:181-91.
- [8] Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P, Group VAS. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3582-9.
- [9] Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus

placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med. 2012;366:409-20.  
 [10] Croxtall JD. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. Drugs. 2012;72:1075-85.  
 [11] Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med. 2012;366:421-32.  
 [12] Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril. 2014.  
 [13] Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD003857.  
 [14] Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD009461.  
 [15] Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. Fertil Steril. 2014;102:1404-9.

Datum: 19.01.2015

| Evidenzlevel   | Empfehlungsgrad   |
|--|---|
| <b>Ia</b> Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen   | <b>A</b> Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)   |
| <b>Ib</b> Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung  | <b>B</b> Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)  |
| <b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung   | <b>C</b> Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV) |
| <b>IIb</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie   | <b>✓</b> <b>Good Practice Punkt</b><br>Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt   |
| <b>III</b> Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien |   |
| <b>IV</b> Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute   |   |

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)