

Expertenbrief No 54 (ersetzt No 43)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

ACHTUNG! SIEHE ANHANG

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) und Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (AGER)

Zusammenfassung:

Ulipristalacetat (UPA) ist ein sog. Selektiver Progesteronrezeptormodulator (SPRM) und für die Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus bei Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen. Neu ist die Indikation von UPA zur langfristigen Intervallbehandlung, wenn eine kurative Behandlung nicht infrage kommt oder nicht gewünscht wird. Bei Frauen mit submukösem Myom (Typ 1 und 2 \geq 4 cm) und Kinderwunsch wird UPA als Alternative zur hysteroskopischen Myomentfernung diskutiert.

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%. 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, 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 Frauen im gebärfähigen Alter mit folgenden Indikationen zugelassen: 1) zur vorübergehenden Behandlung der Symptome eines Uterus myomatosus zur Überbrückung der Zeitdauer bis zu einer definitiven Myom-Therapie (Operation), 2) zur Intervallbehandlung mässiger bis schwerer Symptome¹ eines Uterus myomatosus, die auf 4 Behandlungszyklen von je 3 Monaten begrenzt ist und 3) langfristig als Intervalltherapie bei Frauen, bei denen eine kurative Behandlung nicht in Frage kommt oder nicht gewünscht wird (cave: es fehlen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit über mehr als 4 Behandlungszyklen von jeweils 3 Monaten Dauer). 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 > 10 cm vor laparoskopischer Myomektomie, 3) Myom Typ I - II > 4 cm vor einer hysteroskopischen Myomektomie und 4) ungünstig lokalisiertes Myom.

Ausserdem ist 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.

¹ 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. UPA besitzt antiproliferative, proapoptotische, anti-angiogene und die extrazelluläre Matrix destabilisierende Eigenschaften in kultivierten Leiomyomzellen, nicht aber in gesunden Myometriummzellen. UPA hemmt darüberhinaus die Ovulation, ohne die Östrogenserumkonzentration wesentlich zu beeinflussen.

Pharmakokinetik

Die Peakplasmakonzentration wird nach oraler Einmalgabe von 5 mg UPA nach etwa einer Stunde erreicht und beträgt 23,5 ng/ml. Die korrespondierende AUC_∞ 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. Evidenz-level

Wirksamkeit

Die Zulassung von UPA für die symptomatische 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, sowie einer internationalen, 4x12-wöchigen, randomisierten kontrollierten Phase III Studie, PEARL-IV. Zwei UPA Dosierungen (5 und 10 mg/Tag) wurden jeweils entweder mit Placebo (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. In der PEARL-IV Studie wurde das Prinzip der PEARL-III Extension Studie aufgegriffen und die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei UPA Dosierungen (5 und 10 mg/Tag) während 4 Behandlungszyklen à 12 Wochen, jeweils gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 2 Menstruationen, untersucht.

1. Die Amenorrhoeerate ist nach 3-monatiger UPA Therapie mit bis zu 80% signifikant höher als unter Placebo. 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. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 5 mg UPA/Tag) führt bei 95.4% der Anwenderinnen zur einer Blutungskontrolle (def. als maximal 8 Tage Blutung während der letzten 2 Monate eines Behandlungszyklus). (PEARL-IV) **Ib**
5. Unter einer 3-monatigen UPA Therapie nimmt das per MRI gemessene gesamte Myomvolumen im Vergleich zu Placebo signifikant um bis zu 20% ab. (PEARL-I) **Ib**
6. 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**
7. Die 3-monatige Therapie mit dem GnRH-Agonist Leuprorelinacetat (ca. 45%) reduziert das uterine Volumen stärker als UPA (ca. 20%). (PEARL-II) **Ib**
8. 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**
9. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 5 mg UPA/Tag) führt zu einer 67%igen Volumenreduktion der drei grössten Myome. (PEARL-IV) **Ib**
10. Eine 3-monatige UPA oder Leuprorelinacetat Therapie führt zu einer signifikanten Minderung der Schmerzintensität und Verbesserung der Lebensqualität. (PEARL-I+II) **Ib**
11. 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. In PEARL-IV traten in der 5 mg UPA Gruppe 21 schwere unerwünschte Ereignisse auf, von denen neun im Zusammenhang mit UPA interpretiert wurden (n=5 Menorrhagie, je n=1 bipolare Störung, Myomexpulsion, Bauch- bzw. Rückenschmerzen). Folgende unerwünschten Wirkungen können während einer UPA Therapie auftreten (www.kompendum.ch):

- Sehr häufig (≥1/10): Hitzewallungen, Amenorrhoe, reversible Zunahme der Endometriumdicke².
- Häufig (≥1/100, <1/10): Kopfschmerzen, Schwindel, Stimmungsschwankungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Akne, Hyperhidrose, Muskelschmerzen, Ödem, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hypercholesterinämie, Mastodynie, Dysmenorrhoe, uterine Blutung, Ovarialzysten
- Gelegentlich (≥1/1'000, <1/100): Angstzustände, Epistaxis, Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Flatulenz, Obstipation, Hautläsionen, Harninkontinenz, Metrorrhagie, Zwischenblutung, Fluor vaginalis, Asthenie, Hypertriglyzeridämie, Gewichtszunahme, Rückenschmerzen, Unterbauchschmerzen.

² 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 Placebo (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 Endometriumsdicke 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 (13) 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. In der PEARL-IV Studie war die histologische Untersuchung des Endometriums nach 4 Behandlungszyklen bei 99.3% der Frauen in der UPA 5 mg/Tag Gruppe unauffällig. Daneben wurden benigne Polypen (n=4), ein hyperplastischer Polyp, eine komplexe atypische Hyperplasie sowie ein Endometriumkarzinom diagnostiziert.

Kontraindikationen

Genitalblutung unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als Gebärmuttermyome; Endometrium-, Cervix-, Mamma- oder Ovarialmalignome; Hypersensitivität gegenüber UPA oder anderen Inhaltsstoffen; Schwangerschaft; Laktation.

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, Unterbauchsbeschwerden / 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 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 Langzeitriskien (z.B. Endometrium- und Mammakarzinomrisiko) mit z.B. einer UPA-Erhaltungstherapie verbunden sind, ist offen.

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. 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. 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. Eine UPA-Therapie zur Vorbehandlung von grösseren Myomen vor einer geplanten Schwangerschaft ist somit eine Option. Voraussetzung für die Kostenübernahme für eine Intervallbehandlung (bis zu 4 Behandlungszyklen von je 3 Monaten) sind mässige bis schwere Symptome, wobei hierzu vorausgegangene myombedingte Schwangerschaftskomplikationen zählen.

Weitere Indikationen

Aufgrund der speziellen Eigenschaften von UPA sind weitere Indikationen denkbar, wie beispielsweise die medikamentöse Therapie von nicht-myombedingten Blutungsstörungen, Therapie der nicht-myombedingten Hypermenorrhoe bei prämenopausalen Frauen, bis hin zur Endometriosetherapie. In der Behandlung der Endometriose sollte UPA allerdings nur im Rahmen von Studien angewendet werden. Cave: Für die genannten möglichen Indikationen gibt es in der Schweiz zurzeit 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

Literatur: bei den Autoren

Datum: 07.06.2017

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A 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)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	C 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)
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	Good Practice Punkt <input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt

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

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.

Anhang zum Expertenbrief No. 54

Aktuelle Information zur Therapie mit Esmya®

Das Myom-Medikament Esmya® muss sich einer Risikobewertung unterziehen, nachdem es vier Fälle von schweren Leberschäden und Leberversagen gegeben hat, in drei Fällen war eine Lebertransplantation notwendig. Der Europäische Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) empfiehlt Frauen:

- Es sollten keine neuen Patientinnen mehr auf ESMYA® eingestellt werden und kein neues Therapieintervall bei Patientinnen begonnen werden, die bereits ein Therapieintervall abgeschlossen haben.
- Bei Patientinnen, die bereits mit ESMYA® behandelt werden, sollten mindestens einmal pro Monat Leberfunktionstests durchgeführt sowie zwei bis vier Wochen nach Therapieende wiederholt werden.
- Patientinnen, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf eine Leberschädigung hinweisen könnten (wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, Anorexie, Asthenie, Gelbsucht, etc.) sollten unverzüglich untersucht und Leberfunktionstests durchgeführt werden. Sollten die Transaminasenwerte den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschreiten, sollte die Therapie beendet und die Patientin engmaschig überwacht und beobachtet werden.
- Weisen Sie die Patientinnen darauf hin, bei Anzeichen und Symptomen einer möglichen Leberschädigung (s.o.) unverzüglich ihren behandelnden Arzt aufzusuchen.

Diese Empfehlungen gelten als vorübergehende Maßnahmen, um die Patientensicherheit bis zum Abschluss des Risikobewertungsverfahrens der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zu gewährleisten.

Prof. Daniel Surbek
Präsident
Qualitätssicherungskommission
gynécologie suisse SGGG

Prof. Petra Stute
Hauptautorin Expertenbrief Ulipristal
Qualitätssicherungskommission
gynécologie suisse SGGG

Bern, 23. Februar 2018

Link zum EMA assessment report on provisional measures:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Esmya_20/Under_evaluation/WC500244138.pdf

Link zum Statement der Firma Gedeon Richter:

<https://www.gedeonrichter.de/gedeon-richter-informiert/>