

Expertenbrief Nr. 54

(siehe auch: http://sggg.ch/de/members_news/1005)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

gynécologie suisse Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Ulipristalacetat für die Therapie von Uterusmyomen

Ulipristalacetat (UPA) ist ein selektiver Progesteronrezeptormodulator (SPRM) und ist 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 Kinderwunsch wird UPA als Alternative zur hysteroskopischen Myomentfernung diskutiert.

Petra Stute, Regula Bürki, Christoph Honegger,
Isabelle Streuli, Johannes Bitzer, Daniel Surbek

Vernehmlassung durch Arbeitsgemeinschaft
für Gynäkologische Endoskopie (AGE)
und Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie, Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin (AGER)

Leiomyome sind gutartige, monoklonale Tumoren des Uterus. Die kumulative Inzidenz ist sehr hoch und beträgt bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr und darüber hinaus 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 bis heute die chirurgische (mit oder ohne Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten) und im geringeren Ausmass die radiologische Therapie. Da Progesteron respektive die Progesteronrezeptoren (PR) eine Schlüsselrolle in der Regulation des Myomwachstums besitzen, wurde der Einsatz von sogenannten selektiven Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM) in der Myomtherapie untersucht. Ulipristalacetat (UPA) ist der erste neu für die präoperative Myomtherapie zugelassene SPRM.

Indikationen für Ulipristalacetat

UPA ist zurzeit 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 Myomtherapie (Operation)
2. zur Intervallbehandlung mässiger bis schwerer Symptome¹ eines Uterus myomatosus, die auf 4 Behandlungszyklen von je 3 Monaten begrenzt ist
3. langfristig als Intervalltherapie bei Frauen, bei denen eine kurative Behandlung nicht infrage 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 von 1 Tablette à 5 mg UPA/Tag oral.

¹ Die Symptomatik bezieht sich vor allem auf Schmerzen und Lebensqualität, aber nicht (z.B.) auf Dysmenorrhö im Besonderen.

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
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.

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- respektive Mineralokortikoidrezeptor. Beim Menschen wurden keine anti-glukokortikoiden Effekte beobachtet. UPA besitzt antiproliferative, proapoptotische, antiangiogene und die extrazelluläre Matrix destabilisierende Eigenschaften in kultivierten Leiomyomzellen, nicht aber in gesunden Myometriummzellen. UPA hemmt darüber hinaus 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 × h/ml. UPA ist zu > 98% an Plasmaproteine gebunden, wird durch hepatisches Zytochrom P 450 3A4 metabolisiert und vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt 38 Stunden.

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, 4 × 12-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 Hypermenorrhö 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) bezüglich 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 untersucht, denen jeweils ein behandlungsfreier Zeitraum von 2 Menstruationen folgte.

Resultate:

- Ib** ■ Die Amenorrhö-Rate ist nach 3-monatiger UPA-Therapie mit bis zu 80% signifikant höher als unter Placebo. Die Amenorrhö tritt hierbei zügig ein, das heisst bei 50% der Anwenderinnen innerhalb von 10 Tagen (PEARL-I).
- Ib** ■ Die Amenorrhö-Rate ist nach 3-monatiger UPA (80–90%) oder Leuprorelinacetat-Therapie (75%) vergleichbar, wobei die Amenorrhö signifikant schneller unter UPA eintritt (PEARL-II).
- Ila** ■ Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag) führt zu einer Amenorrhö-Rate von zirka 90% (PEARL-III-Extension-Study).
- Ib** ■ Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 5 mg UPA/Tag) führt bei 95,4% der Anwenderinnen zu einer Blutungskontrolle (definiert als maximal 8 Tage Blutung während der letzten 2 Monate eines Behandlungszyklus) (PEARL-IV).
- Ib** ■ 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** ■ Das per Ultraschall gemessene Gesamtvolumen der drei grössten Myome nimmt unter 3-monatiger Therapie mit UPA oder Leuprorelinacetat gleichermassen um 35 bis 50% ab (PEARL-II).
- Ib** ■ Die 3-monatige Therapie mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat (ca. 45%) reduziert das uterine Volumen stärker als UPA (ca. 20%) (PEARL-II).
- Ila** ■ Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag) führt bei etwa 80% der Frauen zu einer mindestens 25%igen Volumenreduktion der drei bei Baseline sonografisch grössten Myome (PEARL-III-Extension-Study).
- Ib** ■ 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** ■ Eine 3-monatige UPA- oder Leuprorelinacetat-Therapie führt zu einer signifikanten Minderung der Schmerzintensität und Verbesserung der Lebensqualität (PEARL-I+II).
- Ib** ■ Frauen, die während 3 Monaten UPA erhalten und im Anschluss nicht operiert werden, zeigen nach 6 Monaten ein signifikant geringeres Myomneuwachstum als jene, die Leuprorelinacetat erhalten (PEARL-II).

Unerwünschte Wirkungen

Weder in den Studien 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 9 im Zusammenhang mit der UPA-Gabe interpretiert wurden (5 Fälle von Menorrhagie, je 1 bipolare Störung, Myomexpulsion, Bauch- bzw. Rückenschmerzen). Folgende unerwünschten Wirkungen können während einer UPA-Therapie auftreten (www.kompodium.ch):

- **Sehr häufig** ($\geq 1/10$): Hitzewallungen, Amenorrhö, reversible Zunahme der Endometriumdicke².
- **Häufig** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Kopfschmerzen, Schwindel, Stimmungsschwankungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Akne, Hyperhidrose, Muskelschmerzen, Ödem, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hypercholesterinämie, Mastodynie, Dysmenorrhö, uterine Blutung, Ovarialzysten.
- **Gelegentlich** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Angstzustände, Epistaxis, Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Flatulenz, Obstipation, Hautläsionen, Harninkontinenz, Metrorrhagie, Zwischenblutung, Fluor vaginalis, Asthenie, Hypertriglyceridämie, Gewichtszunahme, Rückenschmerzen, Unterbauchschmerzen.

Kontraindikationen

Dies sind Genitalblutung unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als Gebärmuttermyomen; ferner Endometrium-, Zervix-, Mamma- oder Ovarialmalignome; zudem Hypersensitivität gegenüber UPA oder anderen Inhaltsstoffen; des Weiteren Schwangerschaft oder 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

² In PEARL-I wurde die Endometriumdicke per MRI und in PEARL-II per Sonografie gemessen. In PEARL-I nahm die Endometriumdicke in allen Behandlungsarmen zu, wobei der Anteil der Frauen mit einer Endometriumdicke > 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 Endometriumdicke > 16 mm in allen Behandlungsarmen vergleichbar (ca. 2,5–5%). Die histologische Untersuchung des Endometriums zeigte nach Abschluss der Interventionsphase bei 57 bis 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 Endometriumhyperplasie oder ein Karzinom nachgewiesen. PEARL-II zeigte ähnliche Veränderungen der Endometriumdicke unter UPA-Therapie, wohingegen der GnRH-Agonist zu einer etwa 50%igen Reduktion der Endometriumdicke führte. Die histologische Untersuchung des Endometriums zeigte für jeweils 1 UPA-Anwenderin nach Abschluss der 12-wöchigen Interventionsphase beziehungsweise der 6-monatigen therapiefreien Follow-up-Phase eine einfache Endometriumhyperplasie. In der PEARL-III-Extension-Study wurde bei 15 von 107 Frauen nach 4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag ein PAEC diagnostiziert, welches 3 Monate später bei 12 von 15 Frauen nicht mehr nachweisbar war. Die restlichen 3 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), 1 hyperplastischer Polyp, 1 komplexe atypische Hyperplasie sowie 1 Endometriumkarzinom diagnostiziert.

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 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 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 Barrieremethode, 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 einzelnen 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 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) kam es bei 71% der Frauen mit Kinderwunsch zu insgesamt 18 Schwangerschaften, von denen 12 zur Geburt eines gesunden Kindes und 6 zu einem Frühabort führten. 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 einer 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, die Therapie der nicht myombedingten Hypermenorrhö 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 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).

Datum des Expertenbriefs: 7.6.2017.

Referenzen: Bei den Autoren.

Deklaration von Interessenkonflikten 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. 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.

* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- Ila** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- Ilb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad

- 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).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel Ila, Ilb, III).
- 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).
- Good-Practice-Punkt
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.