

Expertenbrief Nr.43

(siehe auch: [http://sggg.ch/de/members\\_news/1005](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 sogenannter selektiver Progesteronrezeptormodulator (SPRM) und seit Kurzem für die präoperative dreimonatige 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. Im Folgenden werden Indikationen, Wirksamkeitsparameter analog zu Studienresultaten und Empfehlungen zur Therapie gegeben.

Petra Stute, Regula Bürki, Christoph Honegger, Isabelle Streuli, Johannes Bitzer, Daniel Surbek  
(Vernehmlassung: Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie, AGE)

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% (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 respektive die Progesteronrezeptoren (PR) eine Schlüsselrolle in der Regulation des Myomwachstums besitzen (2), 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 folgende Indikation in der Schweiz zugelassen: Behandlung mittlerer bis starker Symptomatik\* 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.

### Wirkmechanismus

Der SPRM Ulipristalacetat (UPA) bindet mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor (PR) und zeigt 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 antiglukokortikoiden Effekte beobachtet (4). UPA besitzt antiproliferative, proapoptotische (5), antiangiogene (6) und die extrazelluläre Matrix destabilisierende (7) Eigenschaften in kultivierten Leiomyomzellen, nicht aber in gesunden Myometriummzellen. UPA hemmt darüber hinaus die Ovulation, ohne die Östrogenserumkonzentration wesentlich zu beeinflussen (8, 9).

### Pharmakokinetik

Die Peak-Plasmakonzentration 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 P 450 3A4 metabolisiert und vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt 38 Stunden (10).

### Wirksamkeit

Die Zulassung von UPA für die präoperative Myomtherapie bei Frauen im reproduktiven Alter erfolgte auf Basis von zwei internationalen, zwölfwöchigen, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien, PEARL-I (9) und PEARL-II (11). 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

\* Die Symptomatik bezieht sich v.a. auf Schmerzen und Lebensqualität, aber nicht auf Dysmenorrhö im Besonderen.

eingeschlossen. In einer nachfolgenden Open-label-Studie (PEARL-III Extension Study) wurde die maximal vierfach wiederholte jeweils dreimonatige Gabe von UPA (10 mg/Tag) bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht (12):

1. Die Amenorrhörate ist nach 3-monatiger UPA-Therapie mit bis zu 80% signifikant höher als unter Plazebo. Die Amenorrhö tritt hierbei zügig ein (d.h. bei 50% der Anwenderinnen innerhalb von 10 Tagen) (PEARL-I).
2. Die Amenorrhörate ist nach 3-monatiger UPA- (80–90%) oder Leuprorelinacetat-Therapie (75%) etwa gleich hoch, wobei die Amenorrhö signifikant schneller unter UPA eintritt (PEARL-II).
3. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag) führt zu einer Amenorrhörate von zirka 90% (PEARL-III Extension Study).
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).
5. Das per Ultraschall gemessene Gesamtvolumen der drei grössten Myome nimmt unter 3-monatiger Therapie mit UPA oder Leuprorelinacetat gleichermaßen um zirka 35% bis 50% ab (PEARL-II).
6. Die 3-monatige Therapie mit dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat (ca. 45%) reduziert das uterine Volumen stärker als UPA (ca. 20%) (PEARL-II).
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%igen Volumenreduktion der drei bei Baseline sonografisch grössten Myome (PEARL-III Extension Study).
8. Eine 3-monatige UPA- oder Leuprorelinacetat-Therapie führt zu einer signifikanten Minderung der Schmerzintensität und Verbesserung der Lebensqualität (PEARL-I + -II).
9. 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 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, vor allem weniger Hitzewallungen, als im GnRH-Agonisten-Behandlungsarm auf. Folgende unerwünschte Wirkungen können während einer UPA-Therapie auftreten (www.kompensium.ch):

- sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Hitzewallungen, Amenorrhö, reversible Zunahme der Endometriumdicke\*\*.
- häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Kopfschmerzen, Schwindel, Stimmungsschwankungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dermatose, Akne, Hyperhidrose, Muskelschmerzen, Ödem, Müdigkeit, Schlafstörungen, Hypercholesterinämie, Mastodynie, Dysmenorrhö, Ovarialzyste.
- gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Angst, Stimmungsschwankungen, Epistaxis, Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Flatulenz, Obstipation, Harninkontinenz, Metrorrhagie, Zwischenblutung, Fluor vaginalis, Asthenie, Hypertriglyceridämie, Gewichtszunahme, Rückenschmerzen, Unterbauchschmerzen.

### Kontraindikationen

Genitalblutung unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als Gebärmuttermyome; Endometrium-, Zervix-, 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 Langzeitriskien (z.B. Endometrium- und Mammakarzinomrisiko) aber mit beispielsweise einer UPA-Erhaltungstherapie verbunden sind, ist offen. Für eine über 3-monatige Therapiedauer beziehungsweise einen rein medikamentösen (Dauer-)Therapieansatz mit UPA liegen zwar erste Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vor (12). Dies ist jedoch noch unzureichend, sodass 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 eine Barrieremethode, eingesetzt werden. Die Kombination mit hormonellen Kontrazeptiva wird aufgrund

\*\*In PEARL-I wurde die Endometriumdicke per MRI und in PEARL-II per Sonografie gemessen. In PEARL-I (9) 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 Plazebo (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 57–62% 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 Endometriumdicke unter UPA-Therapie, wohingegen der GnRH-Agonist zu einer zirka 50%igen Reduktion der Endometriumdicke führte. Die histologische Untersuchung des Endometriums zeigte für jeweils 1 UPA-Anwenderin nach Abschluss der 12-wöchigen Interventionsphase respektive 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 3 Monate später bei 11 von 15 Frauen nicht mehr nachweisbar war. Die restlichen 3 Frauen wiesen histologisch nicht physiologische endometriale Veränderungen auf.

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 einzelnen 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-Studien mit UPA behandelten Frauen (n = 52) erzielten 71% der Frauen mit Kinderwunsch insgesamt 18 Schwangerschaften, von denen 12 zur Geburt eines gesunden Kindes führten 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 respektive von myombedingten Blutungsstörungen,

die Therapie der nicht myombedingten Hypermenorrhö bei prämenopausalen Frauen – bis hin zur Endometriosetherapie. In der Behandlung der Endometriose sollte UPA jedoch nur im Rahmen von Studien angewendet werden. Für die genannten möglichen Indikationen gibt es allerdings 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: 19.01.2015

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

Interessenkonflikte 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.

Quellen:

- 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: 100–07.
- 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.
- Dubuisson J, Dubé M-J, Stucki D, Hagmann P, Hess T, et al.: Traitement conservateur des fibromes: recommandations pour la pratique. *Revue Médicale Suisse.* 2005; 40(9): 2591–97.
- McKeage K, Croxtall JD.: Ulipristal acetate: a review of its use in emergency contraception. *Drugs.* 2011; 71: 935–45.
- Xu Q, Takekida S, Ohara N, Chen W, et al.: Progesterone receptor modulator

### \*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.

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, 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, 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, et al.: 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: 3582–89.

9. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, 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, 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, et al.: Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014. *Ergänzung.*

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, et al.: 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, et al.: First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2014; 102: 1404–09.