Prof. Dr. med.
Tino F.
Schwarz,
Würzburg

Prof. Dr. med.
Rachel
Würstlein,
München

Notfall-Kontrazeptivum bessert Myombeschwerden, aber ohne Flush

Zur medikamentösen Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosus werden häufig GnRH-Analoga eingesetzt, die jedoch durch Nebenwirkungen wie Hitzewallungen belastet sind. Der selektive Progesteron-Rezeptormodulator Ulipristalacetat, eine bislang nur als Notfallkontrazeptivum zugelassene Substanz, hat nun in zwei randomisierten, doppelblinden Studien ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil gezeigt.

In der PEARL-I-Studie ergab sich zunächst eindeutige Wirksamkeit des selektiven Progesteron-Rezeptormodulators Ulipristalacetat gegenüber Placebo bei sehr stark menstruierenden und bereits anämischen Patientinnen mit Myombeschwerden (Hämoglobinwerte unter 10,2 g/dl). Mit den Ergebnissen der PEARL-II-Studie wurde zudem die Nichtunterlegenheit von Ulipristalacetat gegenüber dem GnRH-Analagon Leuprolidacetat bei Myombeschwerden dokumentiert.

In beiden Studien wurden Dosierungen von 5 mg bzw. 10 mg Ulipristalacetat eingesetzt, beginnend zwischen dem ersten und vierten Tag der Menstruation. Die Patientinnen waren zwischen 18 und 50 Jahre alt; alle hatten zur Behandlung ihrer Anämie zusätzlich täglich 80 mg Eisen erhalten.

In der Placebostudie (PEARL I) wurden mit beiden Dosierungen die Menorrhagien innerhalb des 13-wöchigen Studienzeitraums in jeweils über 90% unter Kontrolle gebracht (im Vergleich zu 19% unter Placebo; jeweils $p < 0,001$). Das Gesamtvolumen der Myome verringerte sich um 21% bzw. 12%, während es unter Placebo im Schnitt um 3% zunahm ($p < 0,002$ bzw. $< 0,006$). Die Hämoglobin- und Hämatokritwerte waren in beiden Verumgruppen zu allen Zeitpunkten nach Einnahme signifikant höher als unter Placebo, obwohl sich die Anämie allein schon

mit der Eisensupplementierung in allen drei Gruppen deutlich gebessert hatte.

Im direkten Wirksamkeitsvergleich mit dem GnRH-Analagon (PEARL II) zeigte sich der Progesteron-Rezeptormodulator ebenbürtig: 5 mg Ulipristalacetat führten in 90% der Fälle zum Erfolg, 10 mg in 98%; unter Leuprolidacetat beherrschte man die Blutungen in 89% der Fälle. Dabei induzierte Ulipristalacetat deutlich schneller eine dauerhafte Amenorrhö. Bei allen Teilnehmerinnen verbesserte sich die Lebensqualität, Schmerzen nahmen ab und die Hämatokritwerte zu. Im Schnitt setzte die Menstruation in der Ulipristalacetat-Gruppe 31 bis 34 Tage nach Therapieende wieder ein, unter Leuprolidacetat nach 43 Tagen.

Anders als die zur konservativen Myomtherapie häufig eingesetzten GnRH-Agonisten hat die neue Substanz offenbar kaum Einfluss auf die Östradiolspiegel: Unter 5 bzw. 10 mg Ulipristalacetat wurden nach 13 Wochen Therapie 64 bzw. 60,5 pg Östradiol/ml erreicht, die Leuprolid-Gruppe fiel dagegen im Schnitt auf 25,0 pg/ml ab. Entsprechend seltener traten die mit Ulipristalacetat behandelten Patientinnen unter mäßigen bis schweren Flush-Symptomen (11% bzw. 10% vs. 40% unter Leuprolid; jeweils $p < 0,001$).

Auch die Knochendichte wurde offensichtlich weniger beeinflusst: So fanden sich deutlich niedrigere Konzentrationen des

Knochenresorptionsmarkers CTX unter Ulipristalacetat ($p < 0,001$). Eine Befürchtung der Studienautoren um Jacques Donnez von der Brüsseler Universität Louvain im Zusammenhang mit dem Eingriff in den Progesteron-Stoffwechsel blieb letztlich unbegründet: Die Endometriumdicke war bei den Ulipristalacetat-Patientinnen nach 13 Wochen zwar wesentlich größer, dieser Unterschied relativierte sich jedoch in einem weiteren sechsmonatigen Follow-up. In einer Subgruppe nicht hysterektomierter Patientinnen fanden sich nach diesem Zeitraum keinerlei Hinweise auf maligne oder prä maligne Veränderungen.

Fazit: In der Behandlung myombedingter exzessiver Blutungen liegt der Vorteil des bisher nur als Notfall-Kontrazeptivum zugelassenen Ulipristalacetat in dem besseren Nebenwirkungsprofil verglichen mit dem GnRH-Agonisten Leuprolidacetat: Unter Ulipristalacetat sanken die Östradiolspiegel nicht unter mid-follikuläres Niveau ab, es kam dadurch zu deutlich weniger Hitzewallungen bei ansonsten vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum.

1. Donnez J et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20

2. Donnez J et al. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421-32

Kommentar: Der selektive Progesteron-Rezeptormodulator Ulipristalacetat bewies mit diesen Studiendaten vergleichbare Resultate wie der GnRH-Agonist Leuprolidacetat in der konservativen Myombehandlung – ohne die Notwendigkeit einer „add back“-Therapie. Es bleibt nun zu testen, ob Ulipristalacetat auch in der Therapie der Endometriose eine vergleichbare Wirksamkeit zeigt.

Prof. Lieselotte Mettler