

UTERİN FİBROİDLERDE TEKRARLAYAN DOZ ULİPRİSTAL ASETATIN ETKİNLİK VE GÜVENLİĞİ

‘Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids’

Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendit HJ, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BJCM, Bestel E, Terrill P, Osterich I, Loumaye E.

GİRİŞ:

Uterin leiomyomlar veya fibroidler reproduktif yaş grubu kadınlarda %20-40 arasında görülmektedir. Yoğun menstrüel kanama, ağrı, dismenore, pelvik baskı ve yorgunluk yapan anemi gibi sık görülen semptomlar ile kadının hem yaşam kalitesini hem de fertilitasını olumsuz etkiler.

Fibroidlerin tedavisinde cerrahi ve diğer girişimsel tedaviler hala baskındır. Medikal tedavi, günümüzde preoperatif kanamanın azlatılması ve myom boyutunun küçültülmesi ile sınırlıdır. Hiçbir medikal tedavi uzun süreli güvenilirlik ve etkinlik sağlayamaz.

Günlük tek doz ulipristal asetat (5 mg) Kanada’da ve Avrupa’da preoperatif myom tedavisinde kabul görmüştür. Seçici progesteron reseptör modülatörü olan ulipristal asetatın günlük tek dozu E2 düzeylerini postmenapozal düzeylere indirmeden, PR aktivitesini modüle eder ve myom hücreleri üzerine proapoptotik ve antiproliferatif etkiler gösterir. Kısa süreli (3 ay) randomize klinik çalışmalar ulipristalin myomu küçülttüğünü ve kanamayı kontrol altına aldığını göstermiştir. Tedavinin kesilmesinin ardından menstrüasyon genellikle 4-5 haftada geri döner ancak myom hacminin küçülmesi 6 ay devam edebilir. Ulipristal asetat tedavisi güvenlik endişesi duyulmadan yaşam kalitesini artırır ve myom ilişkili ağrıyı azaltır. Seçici progesteron reseptör modülatörü uygulamasının endometrium üzerinde benign, fizyolojik olmayan, proliferatif olmayan Progesteron Reseptör Modülatör ilişkili Endometrial değişikliklere (PAEC) yol açtığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler tedavinin kesilmesinin

ardından birkaç hafta veya ay içinde kaybolmaktadır. Bundan dolayı, aralıklı olarak 12 haftalık ulipristal tedavisi, myomların uzun dönem medikal tedavisinde potansiyel bir seçenektir. Bir başka çalışmada dört kez 12 haftalık ulipristal asetatin (10 mg) uterin kanamayı ve ağrıyı kontrol altına aldığı, myom hacmini küçülttüğü ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir.

PEARL IV çalışmasında (Uterin leiomyomlarda semptomların azaltılmasının etkinlik değerlendirmesi) PGL4001'in (ulipristal asetat) günlük 5-10 mg dozlarının tekrarlayan 12 haftalık tedavi periyodlarının etkinlik ve güvenliğini değerlendirdik. Bu çalışmada primer hipotez, 5 ve 10 mg'lık her iki tedavi kolunda da amenoreik olan olgu yüzdelerinde fark olmayacağı şeklinde idi.

MATERYAL METOD:

PEARL IV çalışması, myom tedavisinde 5 ve 10 mg'lık ulipristal dozlarının etkinlik ve güvenliliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör, paralel grup, uzun dönem bir faz III çalışmasıdır. Haziran 2012-Şubat 2014 tarihleri arasında 11 ülkeden 46 merkez çalışmaya katılmıştır.

Üç cm'in üzerinde en az bir myomu olan ve hiçbir myomu 12 cm'den büyük olmayan premenapozal kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Yoğun menstrüel kanaması olan (Pictorial blood loss assessment chart [PBAC] skoru >100 olan) ve uterus büyüklüğü 16 gestasyonel haftadan küçük olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Onsekiz elli yaş arasında, VKİ 18-40 arasında olan, düzenli siklusları olan ve FSH $\leq$ 20 IU/L olan kadın hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hastalar iki 12 haftalık 5 ve 10 mg/günlük tedavi gruplarına 1:1 oranında randomize edilmiştir. Ulipristal asetat menstrüasyonun ilk 4 günü içinde başlanmıştır. İki tedavi kürü arasında ilaçsız bir dönem bulunmaktadır. İkinci kür, tedavisiz dönemdeki ikinci menstrüel siklus ile başlanmaktadır. İkinci 12 haftalık tedavinin ve görülen menstrüasyonun ardından I. bölüm viziti tamamlanmıştır.

Hastalardan tedavi öncesinde ve her tedavi kürünün ilk menstrüasyonunda kanama paternlerini 8 günlük PBAC günlüğüne kaydetmeleri istenmiştir. 100 ve üzerinde PBAC skoru menoraji anlamına gelmektedir. Hastalar bu periyodun dışındaki kanamaları, 'kanama yok', 'lekelenme', 'kanama' ve 'yoğun kanama' şeklinde kaydetmişlerdir. Hastalardan, tedavi başlangıcından gözlem vizitinin sonuna kadarki kanamaları kaydetmeleri istenmiştir.

Başlangıçta ve ikinci tedavi kürünün sonunda (mensin başlangıcından 10-18 gün sonra) endometrial örnekleme yapılarak; tarama biyopsisi yeterli olmaz ise tedavi sürecinde ek biyopsi alınmıştır. Tüm biyopsiler 3 bağımsız patolog tarafından incelenmiştir.

Transvajinal ultrason ile endometrial kalınlık ve myom boyutu, başlangıçta, 1. kürün sonunda (menstrüasyondan 10-18 gün sonra), 2. kürün sonunda ve tedavi bitiminden sonra (menstrüasyondan 10-18 gün sonra) değerlendirilmiştir. Etkinlik için, her iki tedavi sonrasında amenoreik hasta yüzdesine bakılmıştır. İkincil olarak da tedavinin sonunda ve son 56 gününde amenore dışında, kanama kontrolüne, amenore başlangıç zamanına, myom boyutlarına, ağrı ve yaşam kalitesine bakılmıştır. Güvenlilik için klinik jinekolojik veya memede değişiklikler, EKG değişiklikleri ve laboratuvar değerlerinde bozulma gibi yan etkilerin görüldüğü hasta sayısına ve oranına bakılmıştır.

BULGULAR:

Her iki tedavi grubunda demografik ve temel özellikler benzer bulundu. Tüm hastaların orta ağır düzeyde kanaması ve ağrısı vardı. Hastaların %90'ı tedavinin iki kürünü de tamamladı. Yirmibir hasta yan etki yüzünden, 3 hasta da etkinlik yetersizliğinden dolayı tedaviyi yarım bıraktı.

İki dozda da (5 ve 10 mg), hastalarda (sırasıyla %72-74 ve %83 hastada) tedavi sonunda amenore izlendi. Hastalar tedavinin başlangıcından 6 gün içinde amenoreik oldu. Tedavi gruplarında fark olmamakla birlikte her iki grupta da %80'in üzerinde kanama kontrolü sağlandı. Her tedavi küründen sonra çoğu hastada 28 gün içinde yeniden menstrüasyon başladı. Menstrüel kanama başlangıçta ortalama >200 iken ikinci tedavi küründen sonra <100'e geriledi.

En büyük üç myomun boyutlarında gerileme ilk tedaviden sonra her iki grupta da %38 iken, ikinci kürden sonra %54 ve %58 oldu. Medyan vizüel analog ağrı skorlaması bazalde 39.5 ve 43.0 iken birinci kür sonrasında 6'ya geriledi. Başlangıçta yaşam kalitesi çok düşük iken her iki dozda da tedavi sonrası yaşam kalitesinin arttığı izlendi. Ağrı için kürler arasındaki tedavisiz dönemde hafif bir kötüleşme izlendi.

Birinci tedavi küründe her iki grupta da yan etki izlenen hasta oranları aynı idi (%44). İkinci kürde daha az hasta yan etki bildirdi (5 mg grubunda %27, 10 mg grubunda %30). En sık görülen yan etkiler başağrısı ve sıcak basması idi; hastaların %10'undan daha azında görüldü. Toplamda 21(<%5) hasta yan etkilerinden dolayı bir veya ikinci kürde tedaviyi

bıraktı. Dokuzu tedavi sırasında ve 9'u tedaviden sonra olmak üzere toplam 18 olguda ciddi yan etki bildirildi ancak bunların 5'i ilaca bağlandı.

Her iki tedavi grubunda hastaların %10'undan daha azında transvajinal ultrason ile tespit edilen endometrial kalınlıkta geçici bir artış saptandı. Patologlar tarafından 17 tarama biyopsi spesmeninde Progesteron reseptör modülatör ilişkili değişiklik (PAEC) olabilecek fizyolojik olmayan değişiklikler saptandı. İkinci kürden sonra da %16 ve %19 hastada bu değişiklikler izlendi. Üç olguda endometrial hiperplazi bildirildi. Bu olgulardan biri, daha sonra sekretuar endometriuma dönen atipili hiperplazi idi; birinde ise tedavi bitiminde endometrial adenokarsinoma rapor edildi.

TARTIŞMA:

Selektif progesteron reseptör modülatörünün myom küçülmesinde, kanama kontrolünde ve hastaları cerrahiden kurtarmada uzun dönem potansiyeli bilinmemektedir. Sürekli PR modülatör tedavisinin endometrium üzerine ne gibi etkileri olacağı bilinmediğinden, aralıklı tedavi kürü geliştirilmiştir. Çift kör randomize bu çalışmada iki 12 haftalık ulipristal asetat tedavisinin fibroidi ve kanaması olan hastalarda 10 aylık dönemde güvenliliği ve etkinliği araştırılmıştır. Hastaların başlangıç myom boyutları ve kanama durumları diğer klinik çalışmalardakine benzer özellikteydi. Her iki grupta da hastaların %90'ından fazlası tedaviyi tamamladığı için sonuçların güvenilirliği yüksektir.

Her iki doz da fibroidlerin en kötü etkisi olan menorajiyi kontrol altına almıştır. Amenore oranları 5 mg ile karşılaştırıldığında 10 mg doz alan grupta %10 daha fazla idi; fakat 5 mg grubunda dahi %80'den fazla hasta iki tedavi kürü sonrasında kanamayı durdurdu. Bu sonuçlar preoperatif endikasyonu olan 5 mg dozun uzun dönem semptom yönetiminde kullanılabileceğini göstermiştir. Her tedavi bitiminde menstrüasyon geri dönmüştür fakat kanama miktarı giderek azalmıştır.

Ulipristal asetatın her iki dozu da hastaların yarısından fazlasında fibroidlerin volümünü yarı yarıya azaltmıştır. Aynı zamanda hastalarda ağrı ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlanmıştır. <%2 hasta tedaviyi bırakarak cerrahiye gitmiştir.

Yan etkilerin çoğu ikinci kürden sonra daha az olmak üzere hafif ya da orta şiddettedir. Ulipristal asetata bağlı olduğu düşünülen en ciddi yan etki dört hastada izlenen menoraji olmuştur. Diğer bir ciddi durum da leiomyom ekspulsiyonudur.

Daha önce Donnez ve ark tarafından 3 aylık ulipristal asetat tedavisinin %60 hastada, 6 aydan sonra geri dönüşümü olan endometrial değişikliklere (PAEC) neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ikinci tedavi küründen 6 hafta sonra alınan biyopsi materyalinde %16 ve %19 oranında nonfizyolojik değişiklikler izlenmiştir. Tekrarlayan dozda ulipristal asetat PAEC insidansını artırmamaktadır. Tedavi sonrası endometrial hiperplazi insidansı %1'den azdır.

Günümüzde semptomatik fibroid tedavisinde uzun dönem medikal tedavi seçeceği bulunmamaktadır. Hormonel add-back tedavisi ile GnRH agonist tedavisi, oral progestinler ve intrauterin levonorgestrel kullanılmış ancak hiçbirinin tolerabilitesi ve güvenliği kanıtlanmamıştır. Aralıklı 12 haftalık ulipristal asetat tedavisi, günlük doz rejimi (ilk kür menstrüel siklusun başlaması ile, ikinci kür ise ikinci kürden sonraki ilk mens ile başlanır), düşük yan etki profili ve hasta uyumu ile güvenli ve etkili bir seçenek gibi gözükmektedir.

Bu çalışmanın zayıf yönü plasebo kontrol grubunun olmaması gibi gözükmektedir. Ancak daha önceki çalışmamızda 3 aylık ulipristal asetatın kanama kontrolünde plaseboya üstün olduğunu, GnRH agonist tedavisinden daha az etkin olmadığını gösterdik. 10 mglık dozların amenore sağlamada avantajı gösterilse de kanama kontrolü 5 mglık dozda da kıyaslanır düzeydedir.

Sonuç olarak; bu geniş çift kör randomize çalışmada tekrarlayan 12 haftalık ulipristal asetat tedavisinin (5-10 mg/gün) myom boyutlarını küçülttüğünü, kanama ve ağrıyı etkin ve güvenli olarak azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını gösterdik. Aralıklı tedavide hasta uyumu iyidir; ilaçsız dönemde de semptomatik iyileşmede ve fibroid volümünde küçülme devam etmektedir.