

Deutsche Zusammenfassung

Erstellt durch HRA Pharma Deutschland GmbH auf Basis von:

„A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate“

C. Jesam, L. Cochon, A. M. Salvatierra, A. Williams, N. Kapp, D. Levy-Gompel, V. Brache
Contraception, Vol. 93, No. 4, pp. 310-6, 2016

doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.015

Eine prospektive, multizentrische Open-Label-Studie zur Beurteilung der Pharmakodynamik und Sicherheit der wiederholten Einnahme von 30 mg Ulipristalacetat

Hintergrund

Ulipristalacetat (UPA) reduziert als Einzeldosis von 30 mg signifikant das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr (Glasier et al., 2010). UPA ist sicher und effektiv zur Anwendung als Notfallkontrazeptivum.

In der Produktinformation ist der Warnhinweis zu finden, dass Notfallkontrazeptiva nicht als reguläre kontrazeptive Methoden genutzt werden sollten, jedoch können Frauen in die Situation kommen, dass eine mehrfache Einnahme von Notfallkontrazeptiva in einem Zyklus erforderlich ist. **Frauen, die nach Anwendung eines oralen Notfallkontrazeptivums im gleichen Zyklus weiterhin ungeschützten Geschlechtsverkehr haben, sind einem 4-fach höheren Schwangerschaftsrisiko ausgesetzt als Frauen, die keinen weiteren ungeschützten Geschlechtsverkehr haben (Glasier et al., 2011).**

Zielsetzung

Diese prospektive Open-Label-Studie wurde durchgeführt, um Daten zu pharmakodynamischen Effekten bei wiederholten Einnahmen von 30 mg UPA innerhalb eines 8-Wochen-Zeitraums zu erhalten. Insbesondere wurde untersucht, ob die Mehrfachgabe von UPA die Ovulation verhindert und die hormonellen Level, das Endometrium und den Zervixschleim beeinflusst. Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten zur wiederholten Einnahme von UPA als Notfallkontrazeptivum wurden ebenfalls gezielt untersucht.

Durchführung

An dieser Studie nahmen 23 gesunde, sterilisierte Frauen, aufgeteilt auf 2 Studienarme, teil und erhielten UPA während 8 aufeinanderfolgender Wochen. Zugelassen wurden Frauen zwischen 18 und 35 Jahren mit regelmäßigen Zyklen (24–35 Tage). Bei den Studienteilnehmerinnen bestand aufgrund der Ligatur der Eileiter kein Schwangerschaftsrisiko. Die Studie wurde in 2 Zentren durchgeführt: Teilstudie 1 im Profamilia-Zentrum, Santo Domingo, Dominikanische Republik, und Teilstudie 2 im ICMER, Santiago, Chile.

In Teilstudie 1 wurden über 8 Wochen alle 7 Tage 30 mg UPA verabreicht (Q7D, n = 12). Es wurde 7 ± 1 Tage nach Beginn der Menstruation mit der wiederholten Gabe von UPA begonnen.

In Teilstudie 2 wurden über 8 Wochen alle 5 Tage 30 mg UPA verabreicht (Q5D, n = 11). Es wurde an Tag 1 (oder + 1 Tag) nach Beginn der Menstruation mit der wiederholten Gabe von UPA begonnen.

Die Studienteilnehmerinnen nahmen jede UPA-Tablette nach nächtlichem Fasten zusammen mit 240 ml Wasser ein.

Vor Behandlungsbeginn:

Die zugelassenen Studienteilnehmerinnen wurden 2 Mal pro Woche ab Zyklustag 7 ± 1 für einen gesamten Zyklus untersucht. Während jeder Untersuchung wurden ein transvaginaler Ultraschall und Hormonbestimmungen (Östrogen [E2], Progesteron [P4], follikelstimulierendes Hormon [FSH]) durchgeführt. Das Luteinisierungshormon (LH) wurde bestimmt, wenn ein Follikel mit einem Durchmesser ≥ 15 mm festgestellt wurde. Eine Endometriumsbiopsie wurde während der Lutealphase im Ausgangszyklus entnommen.

Während der Behandlung:

Die Studienteilnehmerinnen wurden 3 Mal pro Woche mittels transvaginalen Ultraschalls untersucht; darüber hinaus fanden hormonelle Messungen statt und es wurden Zervixschleim-Proben entnommen.

Nach der Behandlung:

Die Untersuchungen wurden weitergeführt bis 18–23 Tage nach Wiederauftreten der ersten Periode nach der Behandlung mit UPA. Eine Endometriumsbiopsie wurde während der Lutealphase nach der UPA-Behandlung durchgeführt.

Die Erfassung klinisch-chemischer Parameter und von Standard-Ersatzparametern zum Thromboserisiko wurde vor der UPA-Behandlung und innerhalb weniger Tage nach der letzten UPA-Gabe durchgeführt. Für die klinischen Sicherheitsmessungen wurde ein komplettes Blutbild erstellt, wurden Leberfunktionstests, Messungen des Elektrolytprofils und der Blutglukose sowie Lipidtests durchgeführt. Als Surrogatmarker für venöse Thromboembolien wurden folgende Parameter gemessen: Antithrombin III, Protein C, Protein S, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-I), Prothrombin Fragment 1 und 2, Fibrinogen, Faktor II, VIII, VII, C-reaktives Protein (CRP), Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), aktivierte Protein-C-Resistenz (APCR) und D-Dimer.

Ergebnisse

An der Teilstudie 1 (Q7D) nahmen 12 Frauen und an der Teilstudie 2 (Q5D) 11 Frauen teil. **In Teilstudie 1 (Q7D) erhielten die Teilnehmerinnen über 56 Tage 8 Tabletten à 30 mg UPA , in Teilstudie 2 (Q5D) 10 Tabletten über 50 Tage.**

Bei 11/12 (91,7 %) Studienteilnehmerinnen der Teilstudie 1 und 8/11 (72,7 %) der Teilstudie 2 trat mindestens 1 Ovulation während des Untersuchungszeitraums auf. In Teilstudie 1 trat die erste Ovulation an Tag $21,0 \pm 4,4$ und in Teilstudie 2 an Tag $22,6 \pm 4,3$ auf.

Die Hormonprofile in beiden Teilstudien waren normal und vergleichbar. Es konnte kein Effekt auf den Zervixschleim festgestellt werden.

Tab. 1: Pharmakodynamische Daten: Auftreten der Ovulation während der 8-wöchigen Behandlung mit wiederholten Dosen von 30 mg UPA

	Teilstudie 1 Q7D n=12	Teilstudie 2 Q5D n=11
Studienteilnehmerinnen, bei denen mindestens 1 Ovulation auftrat n (%) [95 % CI]	11/12 (91,7 %) [61,5%; 99,8%]	8/11 (72,7 %) [39,0%, 94,0%]
Anzahl der UPA-Tabletten vor Auftreten der 1. Ovulation (Mittelwert ± Standardabweichung)	3,4±2,5	6,5±2,7
Zyklustag der 1. Ovulation (Mittelwert ± Standardabweichung)	21,0±4,3	22,6±4,3
Anzahl der Ovulationen während der gesamten Behandlung	17	9
Anzahl der Ovulationen während der Behandlung pro Teilnehmerin n (%)		
0	1/12 (8,3 %)	3/11 (27,3 %)
1	5/12 (41,7 %)	7/11 (63,6 %)
2	6/12 (50,0 %)	1/11 (9,1 %)

Alle Endometriumsbiopsien in beiden Teilstudien wurden als gutartig klassifiziert. In Teilstudie 2 (Q5D) wurden 5/11 Biopsien nach der Behandlung als nicht physiologisch klassifiziert, mit einigen Endometriumsveränderungen, die typisch im Zusammenhang mit Progesteron-Rezeptor-Modulatoren sind. Diese Endometriumsveränderungen werden als Progesteron Receptor Modulator-Associated Endometrial Changes (PAEC) bezeichnet (Mutter et al., 2008).

22/23 (95,7 %) Studienteilnehmerinnen berichteten insgesamt über 68 unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit vergleichbarer Häufigkeit in beiden Teilstudien. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (n = 10), Nasopharyngitis (n = 6), Influenza (n = 5) und milde Anämie (n = 4). Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren von milder oder moderater Intensität. **Es gab keine schwerwiegenden Nebenwirkungen.**

Die meisten klinisch-chemischen Parameter waren über den Untersuchungszeitraum hinweg unverändert. Zwischen den Teilstudien gab es keine nennenswerten Unterschiede. Geringfügige Wertveränderungen (n = 4) wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Bei den Studienteilnehmerinnen waren die meisten Surrogatmarker für venöse Thromboembolien im normalen Bereich und blieben während der Behandlung unverändert. **Es gab keine besorgniserregenden Änderungen hinsichtlich der Surrogatmarker für venöse Thromboembolien.**

Fazit

Die wiederholte orale Anwendung von 30 mg UPA alle 5 bzw. 7 Tage über 8 Wochen verschiebt initial die Follikelruptur, allerdings trat letztendlich bei den meisten Studienteilnehmerinnen im Laufe der Zeit eine Ovulation auf. Aufgrund der Halbwertzeit von UPA (ca. 32 Stunden) ist vermutlich der Abstand der UPA-Gabe von 5 bzw. 7 Tagen zu lang, um die Ovulationshemmung aufrechtzuerhalten.

UPA wurde in beiden Studienarmen gut vertragen und die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen sowie der Surrogatmarker für venöse Thromboembolien waren beruhigend.

Es entstanden keine neuen Sicherheitsprobleme nach 8–10 Dosen à 30 mg UPA im Vergleich zum Sicherheitsprofil der Einmaldosis. **Die Sicherheitsdaten lassen darauf schließen, dass 30 mg UPA sicher abgegeben werden können, sollte UPA als Notfallkontrazeptivum mehr als einmal im Zyklus benötigt werden.**

Schlussfolgerungen

Diese Daten zeigen, dass der wiederholte Gebrauch von 30 mg UPA sicher ist, insbesondere bei wiederholter Anwendung im gleichen Zyklus. Allerdings trat letztendlich der Eisprung trotz wiederholter Gabe von UPA bei einem hohen Anteil der Studienteilnehmerinnen in beiden Studienarmen auf. **Jedoch kann die wiederholte Anwendung von UPA trotzdem die Follikelruptur verzögern und eine ungewollte Schwangerschaft im Fall von wiederholtem ungeschützten Geschlechtsverkehr verhindern, denn die Phase der follikulären Entwicklung, bei Frauen, die erstmals oder wiederholt Notfallkontrazeptiva benötigen, ist normalerweise unbekannt.**

Literatur

Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJS, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and metaanalysis. Lancet. 2010; 375: 555–562.

Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, Gainer E, Ullmann A. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception 2011; 84: 363–367.

Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, Williams AR, Blithe DL. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. Mod Pathol. 2008; 21(5): 591–598.