

# Predoperacijsko zdravljenje miomov z ulipristal acetatom

Preoperative treatment of uterine leiomyomas with ulipristal acetate

Andrej Vogler, Mišo Rajić

Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

## Korespondenca/ Correspondence:

Andrej Vogler, e: andrej.vogler@guest.arnes.si

## Ključne besede:

miomi; medikamentno zdravljenje; operacija; ulipristal acetat

## Key words:

leiomyoma; medical treatment; surgery; ulipristal acetate

Prispelo: 4. 7. 2017

Sprejeto: 31. 10. 2018

## Izvelek

**Izhodišče:** Miomi so najpogostejši benigni tumorji maternice. Približno petina do polovica žensk z miomi ima simptome oz. pri njih miomi hitro rastejo. Najpogosteje gre za podaljšane in/ali močne menstruacijske krvavitve, ki povzročijo anemijo, dismenorejo, bolečine zaradi pritiska na sosednje organe, redkeje pa neplodnost in motnje pri odvajanju urina in blata. Zdravljenje miomov je potrebno pri bolnicah s simptomi in v primeru, ko gre za hitro rastoče miome. Selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev (SMPR) so novejša zdravila za predoperacijsko zdravljenje miomov, ki le-te učinkovito zmanjšajo, povzročijo amenorejo ali zmanjšanje krvavitve, s tem pa izboljšajo krvno sliko. Namen raziskave je bil ugotoviti vpliv predoperacijskega zdravljenja s SMPR ulipristal acetatom (UPA) na velikost miomov in krvno sliko.

**Metode:** Petdesetim (50) bolnicam s simptomatskimi miomi smo pred načrtovanim kirurškim posegom predpisali SMPR UPA 5 mg za dvanajst tednov. Pred in po končanem zdravljenju smo izmerili velikost miomov, ocenili količino krvavitve iz maternice in preverili krvno sliko.

**Rezultati:** Po končanem zdravljenju z UPA se je povprečna prostornina največjega mioma zmanjšala za 33,3 %, skupna povprečna prostornina do 3 največjih miomov pa za 32,3 %. Zmanjšanje prostornine je bilo v obeh primerih statistično značilno. Amenoroičnih je bilo 41 (82,0 %) bolnic, pri 9 (18,0 %) pa so se menstruacijske krvavitve znatno zmanjšale. Pri vseh bolnicah smo opazili porast koncentracije hemoglobina.

**Zaključek:** 12-tedensko predoperacijsko zdravljenje z UPA učinkovito zmanjša velikost miomov in s tem olajša oziroma omogoči naj sodobnejše laparoskopsko kirurško zdravljenje. Ker povzročijo amenorejo oziroma zmanjša količino menstruacijske krvavitve, se izboljša tudi krvna slika, kar je pomembno za okrevanje po operaciji.

## Abstract

**Background:** Uterine leiomyomas are the most common benign uterine tumours in women. They are symptomatic in 20 to 50 % of cases. Symptoms associated with leiomyomas include heavy, prolonged menstrual bleeding leading to anaemia, dysmenorrhoea, pelvic pressure and pain, impaired function of adjacent organs, such as bladder and bowel, and reproduction dysfunction. Options for medical therapy are currently limited to preoperative reduction of symptoms related to uterine bleeding and fibroid size. Recently, selective progesterone receptor modulators (SPRM) have been introduced and approved in preoperative treatment of leiomyomas. The aim of our study was to assess the efficacy of preoperative treatment with SPRM ulipristal acetate (UPA) on leiomyoma shrinkage and haemoglobin (Hb) concentration improvement.

**Methods:** Fifty patients with symptomatic leiomyomas were assigned for preoperative treatment with 5 mg of UPA daily for 12 weeks. Before and a week after the UPA treatment was completed, leiomyoma volume was measured, and Hb concentrations and the amount of uterine

bleeding were assessed. The outcomes were changes from baseline in leiomyoma volume and the proportion of patients with controlled bleeding after the treatment.

**Results:** After the completion of UPA treatment there was a mean volume reduction of the largest myoma by 33.3 %, whereas the mean volume reduction of up to 3 largest myomas was 32.3 %. Volume reduction was in both cases statistically significant. During the treatment course 41 (82.0 %) women were amenorrhoeic and the other 9 (18.0 %) had a significant reduction in uterine bleeding. The reduction in bleeding was accompanied by improvement in Hb levels in all patients.

**Conclusion:** Preoperative treatment with UPA for 12 weeks effectively reduces leiomyoma volume and facilitates or even makes laparoscopic surgery feasible. It is also beneficial for correcting anaemia, which is of outmost importance for postoperative recovery.

**Citirajte kot/Cite as:** Vogler A, Rajić M. [Preoperative treatment of uterine leiomyomas with ulipristal acetate]. *Zdrav Vestn.* 2018;87(11–12):509–18.

**DOI:** 10.6016/ZdravVestn.2633

## 1 Uvod

Miomi so najpogostejši benigni tumorji maternice, saj jih ima od 30–70 % žensk v rodni dobi (1). To so monoklonski tumorji gladke mišičnine miometrija in vsebujejo velike količine zunajceličnega matriksa, ki vsebuje kolagen, fibronektin in proteoglikan (2). Približno petina do polovica žensk z miomi ima simptome, ki negativno vplivajo na zdravje in kakovost življenja. Najpogosteje gre za podaljšane in/ali močne menstruacijske krvavitve, ki povzročijo anemijo, dismenorejo, bolečine zaradi pritiska na sosednje organe, redkeje povzročajo neplodnost in motnje pri odvajanju urina in blata. Sam nastanek miomov še danes ni povsem pojasnjen, dobro pa je znano, da gre za hormonsko odvisne tumorje. Na rast miomov vplivajo predvsem steroidni hormoni jajčnikov estrogeni in progesteron ter lokalni rastni dejavniki (3,4).

Zdravljenje miomov je potrebno pri bolnicah s simptomi in v primerih, ko gre za hitro rastoče miome. Pri ženskah, ki načrtujejo zanositev in imajo sicer miome brez simptomov, pa jih je treba odstraniti, če deformirajo maternično

votlino. Zdravila, s katerimi bi popolnoma odstranili miome, žal še ne poznamo in ga tudi ne pričakujemo v bližnji prihodnosti (5,6). Zato sta histerektomija ali samo miomektomija kljub nekaterim nekirurškim možnostim zdravljenja miomov, kot sta embolizacija maternične arterije in z magnetno resonanco vodena žariščna ultrasonografija še vedno najpogostejša načina zdravljenja. Večino bolnic lahko operiramo laparoskopsko ali histeroskopsko, vendar ima tak način tudi omejitve glede na število in velikost miomov oziroma maternice (7). Medikamentno zdravljenje se običajno omejuje na lajšanje simptomov pred operacijo, predvsem močnih krvavitev in anemije, ter zmanjšanje velikosti miomov (8). Trenutno so za medikamentno zdravljenje miomov registrirani le agonisti gonadoliberinov (GnRHa) in selektivni modulator progesteronskih receptorjev (SMPR) ulipristal acetat (UPA), ki je v Evropi registriran od leta 2012. GnRHa povzročijo začasno menopavzo. Zaradi padca ravni estrogenov in progesterona se maternica in miomi začasno zmanjšajo, krvavitve pa prenehajo, kar je

lahko koristno pred načrtovanim kirurškim zdravljenjem. GnRHa imajo veliko stranskih učinkov zaradi hipoestrogenega stanja, vključno z izgubo kostne mase, zato niso primerni za daljšo uporabo. Manj primerni so tudi za zmanjševanje miomov pred načrtovano miomektomijo, ker se meja med normalnim miometrijem in miomi zabriše (9,10,11).

SMPR so trenutno verjetno najobetavnejša zdravila za predoperacijsko zdravljenje miomov. Najnovejše raziskave SMPR ulipristal acetata (UPA) pa kažejo tudi na varno dolgotrajnejšo uporabo. Z dolgotrajnejšim zdravljenjem bi se lahko izognili operacijskemu zdravljenju predvsem pri ženskah v predmenopavzi (12,13,14). UPA povzroči apoptozo mimoskih celic in tako zmanjša prostornino miomov tudi do 46 %, zavira ovulacijo in s tem povzroči amenorejo pri do 90 % bolnic (12,15). UPA ne vpliva na osnovne vrednosti gonadotropnih hormonov in zato ne povzroči hipoestrogenizma (16). Zdravljenje s SMPR lahko povzroči benigno, nefiziološko, neproliferativno histološko spremembo endometrija, kar se poimenuje z *modulatorji progesteronskih receptorjev povezana sprememba endometrija* (angl. progesterone receptor modulator associated endometrial changes, PAEC) (17,18). Ta sprememba spontano izzveni v nekaj tednih do mesecih po prenehanju zdravljenja z UPA (12,15,19).

Namen naše raziskave je bil pridobiti lastna spoznanja z uporabo novega zdravila za predoperacijsko zdravljenje miomov, saj je bilo doslej tovrstnih raziskav zelo malo in so jih večinoma opravili le pri bolnicah z močnimi krvavitvami zaradi miomov, ne pa pri tistih z drugimi simptomi. Zanimal nas je predvsem učinek UPA na zmanjšanje miomov in izboljšanje krvne slike, saj so se dosedanje raziskave osredinile predvsem na zmanjšanje krvavitev in izboljšanje kakovosti življenja.

## 2 Preiskovanke in metode

### 2.1 Preiskovanke in meritve

Prospektivno, nerandomizirano raziskavo smo opravili na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med oktobrom 2013 in decembrom 2016. Vključili smo 50 bolnic z miomi s simptomi, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje z operacijo. Dodatna merila za vključitev so bila še: premer največjega mioma več kot 3 cm in delujoči jajčniki. V raziskavo nismo vključili bolnic po menopavzi, tistih z nepojasnjenimi krvavitvami iz maternice in bolnic, ki so v zadnjih šestih mesecih jemale hormonsko terapijo. Preiskovanke so bile stare 26–57 let (povprečno 43,4 let, SO 7,33).

Pred načrtovanim operacijskim posegom smo vsem bolnicam predpisali UPA v odmerku 5 mg dnevno za 12 tednov, ki so ga pričele jemati prve 4 dni menstruacije v skladu z navodili o predpisovanju zdravila. Vsem smo pred pričetkom zdravljenja določili koncentracijo hemoglobina (Hb). Anemičnim bolnicam smo dodatno predpisali še pripravek železa v obliki tablet (100 mg železovega (III) oksida dnevno), če jim ga niso predpisali že izbrani zdravniki. Vsem preiskovankam smo pred pričetkom zdravljenja z UPA z ultrazvočno preiskavo (UZ) izmerili 3 največje premere do 3 največjih miomov v 2 ravninah. Iz povprečnega premera smo nato izračunali prostornino do 3 največjih miomov s formulo za prostornino krogle ( $V = 4/3\pi r^3$ ). En do 2 tedna po končanem zdravljenju z UPA smo ponovno opravili enake UZ meritve do 3 največjih miomov in ponovno določili koncentracijo Hb.

Pri vseh preiskovankah smo opazovali parametre, ki so bili pomembni za oceno uspešnosti predoperacijskega

zdravljenja z UPA: spremembo prostornine vseh izmerjenih miomov in največjega mioma, spremembo krvavitve iz maternice med zdravljenjem, spremembo v koncentraciji Hb in zabeležili stranske učinke. Ob koncu zdravljenja smo z ultrazvočno preiskavo ocenili tudi debelino endometrija in ga pri bolnicah, pri katerih smo napravili histerektomijo, tudi histološko pregledali.

Za uspešno zdravljenje z UPA smo, zaradi možne napake pri meritvah, upoštevali tiste bolnice, pri katerih se je skupna prostornina miomov zmanjšala za najmanj 10 %. Vse bolnice smo 13. do 16. teden po pričetku zdravljenja z UPA laparoskopsko operirali. Vrsto kirurškega posega smo določili glede na število miomov, morebitne operacije zaradi miomov pred tem, starost, željo po zanositvi in željo po ohranitvi maternice. Štirim bolnicam (8,0 %) smo napravili totalno laparoskopsko histerektomijo (TLH), 25 (50,0 %) supracervikalno laparoskopsko histerektomijo (SLH) in 21 (40,0 %) laparoskopsko miomektomijo. Kar 14 (28,0 %) bolnic je želelo po končanem zdravljenju še zanositi, 7 (14,0 %) pa jih

je želelo le ohraniti maternico. Pri bolnicah, pri katerih smo odstranili le miome, smo subjektivno ocenili mejo med miomom in miometrijem oziroma težavnost luščenja miomov in njihovo konsistenco.

Vse ultrazvočne meritve in operacije je opravil prvi avtor članka.

Ker je v naši raziskavi šlo zgolj za predoperacijsko zdravljenje z registriranim zdravilom za tovrstno zdravljenje, vsi ostali postopki pa so bili rutinski kot pri vseh ostalih bolnicah pred operacijo zaradi miomov maternice, etična ocena raziskave ni bila potrebna.

### 3 Statistične metode

Normalnost porazdelitve opazovanih spremenljivk smo preverili s Shapiro-Wilkovim testom. Ker so bile spremenljivke normalno porazdeljene, smo rezultate prikazali kot povprečja s standardnim odklonom (SO). Razliko v prostornini miomov pred in po zdravljenju z UPA ter razliko v koncentraciji Hb pred in po zdravljenju smo testirali s t-testom za odvisna vzorca. Izračunali smo tudi intervale zaupanja. Statistične analize smo opravili s programom Statistica 8.0 (StatSoft Inc.). Prag statistične značilnosti je bil pri  $p < 0,05$ .

### 4 Rezultati

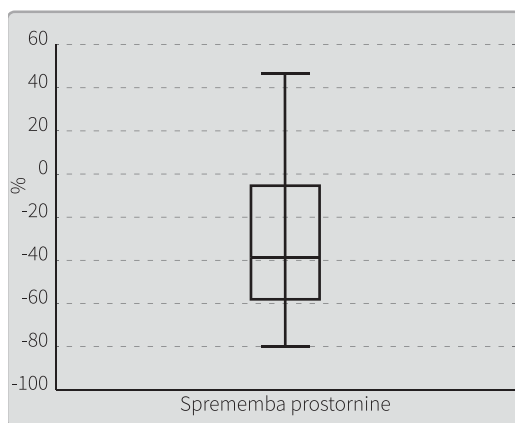
V Tabeli 1 so prikazane indikacije za operacijsko zdravljenje preiskovank. 14 bolnic (28,0 %) je imelo 1 miom, 9 (18 %) 2 in 27 (54,0 %) 3 ali več miomov. Med 50 bolnicami je bilo 41 (82,0 %) anemičnih s koncentracijo hemoglobina, nižjo od 120 g/l.

Med jemanjem UPA je bilo 41 (82,0 %) bolnic amenoreičnih, ostalih 9 (18,0 %) pa je imelo le blage ciklične krvavitve.

Po končanem zdravljenju z UPA se je povprečna prostornina največjega mioma zmanjšala za 33,3 % (95 % IZ [-41,8;

**Tabela 1:** Indikacije za operacijsko zdravljenje.

Indikacije	Št. bolnic	%
Hipermenoreja	17	34,0
Hipermenoreja in dismenoreja	14	28,0
Dismenoreja	5	10,0
Hipermenoreja, dismenoreja, bolečine	4	8,0
Hipermenoreja, dismenoreja, rastoči miomi	4	8,0
Rastoči miomi, dismenoreja	2	4,0
Rastoči miomi, bolečine	4	8,0
<b>Skupaj</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>



**Slika 1:** Mediana (1., 3. kvartil, min./maks.) sprememba vsote prostornine do 3 največjih miomov v odstotkih.

-24,9]), skupna povprečna prostornina do 3 največjih miomov pa za 32,3 % (95 % IZ [-41,3; -23,3]). Zmanjšanje prostornine je bilo v obeh primerih statistično značilno (Tabela 2).

Za več kot 10 % se je povprečna prostornina miomov zmanjšala pri 37 (74,0 %) preiskovankah. Pri teh bolnicah se je povprečna prostornina največjega mioma po končanem zdravljenju z UPA zmanjšala za 47,6 % (95 % IZ [-53,3; -41,9]), skupna povprečna prostornina do 3 največjih miomov pa za 48,5 % (95 % IZ [-54,0; -43,0]).

Na prvi sliki je prikazana mediana sprememba vsote prostornin, prvi in

tretji kvartil ter najnižja in najvišja vrednost v odstotkih do 3 največjih miomov.

Pri vseh preiskovankah smo opazili porast koncentracije hemoglobina, povprečno za 24,3 g/l (od 5 do 76 g/l, SO 16,32 g/l, 95 % IZ [19,8; 28,8]), kar je bila statistično značilna razlika ( $p < 0,001$ ). Na Sliki 2 je prikazan porast koncentracije Hb po končanem zdravljenju z UPA.

Neželene stranske učinke je imelo 11 (22,0 %) bolnic (Tabela 3). Nobena od bolnic s stranskimi učinki ni poiskala zdravniške pomoči ali prekinila zdravljenja z UPA. Štiri (8,0 %) bolnice so imele blage vročinske valove, 7 (14,0 %) blage do zmerne občasne glavobole, pri 3 (6,0 %) se je pojavila napetost dojk, 1 (2,0 %) bolnica je navajala zmanjšan tek in izpadanje las. Več kot en stranski učinek so imele 4 (8,0 %) bolnice. Po končanem zdravljenju z UPA smo z ultrazvočno preiskavo izmerili zadebeljen endometrijski sloj (> 16 mm) pri 7 (14,0 %) preiskovankah. Pri 4, pri katerih smo napravili histerektomijo, je bila histološko potrjena PAEC, pri 3 pa smo odstranili le miome, tako da histološka preiskava endometrija ni bila opravljena.

Pri bolnicah, pri katerih smo izluščili miome, se je meja med miomi in miometrijem dobro ohranila. Opazili smo, da so miomi nekoliko mehkejši kot pri bolnicah, ki pred operacijo ne prejemajo UPA.

**Tabela 2:** Sprememba prostornine največjega mioma in skupne prostornine miomov (50 bolnic) v ml in odstotkih pred pričetkom ter po končanem zdravljenju z UPA. Podatki so izraženi kot povprečje prostornine (standardni odklon) in 95-odstotni interval zaupanja (IZ) za spremembo prostornine v ml ter deležu spremembe v %.

Prostornina miomov	Pred UPA (ml)	Po UPA (ml)	$\Delta V$ (ml)	95 % IZ ( $\Delta V$ ml)	p ( $\Delta V$ ml)	$\Delta V$ (%)	95 % IZ ( $\Delta V$ %)
Največji	153,6 (178,0)	97,7 (132,6)	-56,0 (133,3)	[-93,0; -19,1]	0,004	-33,3 (30,5)	[-41,8; -24,9]
Min/Maks	11,0/927,1	6,0/833,9	278,5/-767,3			50,1/-82,7	
Vsota 3 največjih	191,7 (197,4)	123,5 (144,5)	-68,0 (145,5)	[-108,3; -27,7]	0,002	-32,3 (32,6)	[-41,3;-23,3]
Min/Maks	14,7/1074,6	10,3/518,4	282,2/-822,3			47,2/-79,2	

## 5 Razpravljanje

Medikamentno zdravljenje miomov je danes najpogosteje na mestu pred načrtovanim operacijskim posegom z namenom zmanjšati miome in izboljšati krvno sliko ter v raziskovalne namene (20,21). Naša raziskava je pokazala, da predoperacijsko zdravljenje z UPA učinkovito zmanjša velikost miomov pri večini bolnic in tako olajša ali celo omogoči endoskopsko operacijo. Čas operacije je pri manjših miomih nedvomno krajši, pomembno pa lahko velikost miomov vpliva tudi na izgubo krvi med operacijo (22,23). Kljub dejstvu, da ni šlo za randomizirano kontrolirano raziskavo, kar je nedvomno pomanjkljivost, so izsledki podobni izsledkom za skupine preiskovank, ki so prejemale enak odmerek UPA v randomiziranih kontroliranih raziskavah, ki jih je bilo do sedaj zelo malo in so delo ene same raziskovalne skupine.

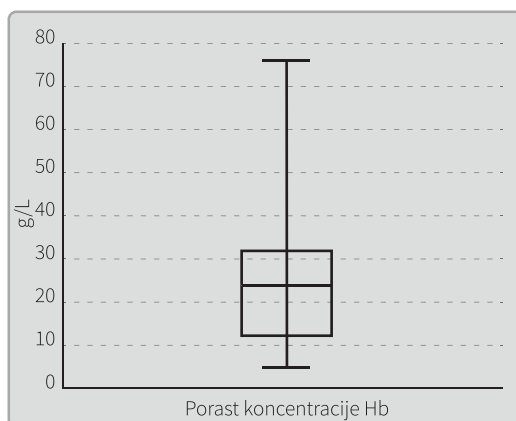
Prednost našega dela pa je tudi v vključitvi bolnic z miomi z večjim premerom od 100 mm in z drugimi simptomi

miomov in ne zgolj bolnic s hipermenorejo in tistimi s premerom miomov, manjšim od 100 mm, kot so bile vključene v PEARL raziskave. V PEARL II in IV raziskavi so avtorji ugotovili, da predoperacijsko zdravljenje z UPA učinkovito zmanjša prostornino miomov. Skupna prostornina treh največjih miomov se je zmanjšala za 36 % oziroma 38 % (mediani) pri 97 oziroma 228 preiskovankah, ki so prejemale UPA v odmerku 5 mg. V naši raziskavi smo pri 50 preiskovankah ugotovili povprečno zmanjšanje skupne prostornine treh največjih miomov za 32,3 %, (95 % IZ [-41,3; -23,3]) (15,24).

Pri bolnicah, pri katerih smo izluščili miome, nismo imeli težav, ker je bila meja med miomi in miometrijem dobro ohranjena. Opazili pa smo, da so miomi nekoliko mehkejši kot pri bolnicah, ki pred operacijo niso prejemale UPA. Ta subjektivna opažanja potrjujejo tudi drugi raziskovalci, ki so sodelovali v raziskavah, pri katerih so predoperacijsko zdravili bolnice z UPA (25). Po naših merilih uspešnosti zdravljenja, ki smo jih določili, če se je vsaj za 10 % zmanjša-

**Tabela 3:** Neželjeni stranski učinki pri posamezni bolnici.

Bolnica	Vročinski valovi	Glavobol	Napetost dojk	Zmanjšaje teka	Izpadanje las
1		+			
2	+	+			
3			+		
4				+	+
5	+	+	+		
6		+			
7		+			
8		+	+		
9	+				
10	+				
11		+			



**Slika 2:** Mediani (1., 3. kvartil, min./maks.) porast koncentracije Hb po zdravljenju z UPA.

la prostornina miomov, je bilo zdravljenje neuspešno pri 26,0 % preiskovank. Z nedavno raziskavo smo ugotovili, da bi bilo zdravljenje z UPA pri mlajših bolnicah in/ali tistih z velikimi miomi lahko neuspešno (8).

Po zdravljenju z UPA se je vsem preiskovankam zvečala koncentracija Hb, kar je bilo statistično značilno. Večina (82,0 %) jih je bila med zdravljenjem amenoroična, pri ostalih pa se je krvavitev pomembno zmanjšala in tako izboljšala oz. normalizirala krvna slika, kar je ugotovil tudi Donnez s sodelavci (15,19). Nedavna raziskava je pokazala, da imajo nekardiološke operacije pri slabokrvnih bolnikih slabše izide. Slabokrvnost, tudi manjše stopnje (hematokrit pri ženskah manjši kot 36 %), namreč pomembno vpliva na 30-dnevno pooperacijsko obolenost in umrljivost pri bolnikih, ki so imeli večjo nekardiološko operacijo (26).

UPA je zdravilo, ki je na voljo v obliki 5-miligramskih tablet. Zdravilo se jemlje enkrat dnevno 12 tednov in se prične jemati v prvem tednu menstruacijske krvavitve. Ta trimesečni cikel zdravljenja se lahko večkrat ponovi. Ponovno zdravljenje se začne med drugo menstruacijo, po zaključenem prejšnjem ciklu zdravljenja. Menstruacije se praviloma vrnejo

v 4 tednih po koncu zdravljenja (27). Najpogostejši stranski učinek UPA je amenoreja, ki pa je celo zaželena. Pogosti neželeni učinki so tudi glavobol, utrujenost, slabost, bolečina v trebuhu, vrtoglavica, akne, bolečine v mišicah in skeletu, vročinski valovi, ciste na jajčnikih in občutljivost dojk. Uporaba ni priporočljiva pri bolnicah s hudo ledvično okvaro, z zmerno ali hudo jetrno okvaro in pri bolnicah, mlajših od 18 let. Uporaba je kontraindicirana pri preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, pri ženskah, ki so noseče ali dojijo, krvavijo iz spolovil iz neznanega razloga ali razloga, ki ni povezan z miomi maternice, in pri bolnicah z rakom materničnega vratu, jajčnikov ali dojk (28). Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila je v dokumentu EMA/355940/2018 izdal priporočila, ki jih je 1. 6. 2018 sprejel Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) o ukrepih za zmanjšanje tveganja za zaplete zaradi morebitne hepatotoksičnosti UPA. Pred pričetkom zdravljenja z UPA je treba vsem bolnicam opraviti funkcionalne jetrne preiskave. Če so jetrni encimi več kot 2-krat višji od zgornje normalne vrednosti, se zdravila ne sme predpisati. Funkcionalne jetrne preiskave je treba ponoviti vsak mesec jemanja zdravila in nato še 2–4 tedne po končanem zdravljenju. Če so vrednosti jetrnih encimov 3-krat nad zgornjo normalno vrednostjo, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico skrbno nadzorovati. Več ciklov UPA naj se predpiše le bolnicam, ki niso primerne za operacijsko zdravljenje. Pred načrtovano operacijo naj se predpiše le en cikel UPA (29).

V naši raziskavi smo pri večini bolnic v kratkem času dosegli amenorejo

ali znatno zmanjšanje krvavitve iz maternice, kar je bil želeni učinek. Približno petina bolnic je navajala blage neželene stranske učinke, najpogosteje glavobol, kar je primerljivo z drugimi raziskavami (12,15,19,24).

Uporaba UPA je bila raziskana v kliničnih raziskavah PEARL I PEARL II, PEARL III, PEARL III extension in PEARL IV. Raziskovalci so v PEARL I primerjali uporabo UPA in placebo pri bolnicah s simptomi, ki so bile predvidene za operacijsko zdravljenje. Vsem so dali pripravke železa in UPA v odmerku 5 mg (96 preiskovank) ali 10 mg na dan (98 preiskovank) ali placebo (48 preiskovank) za 12 tednov. Opazovali so količino krvavitve iz maternice, krvno sliko pred začetkom in po zaključku zdravljenja ter velikost miomov. Ugotovili so, da je zdravljenje z UPA v obeh odmerkih učinkovito obvladovalo krvavitev iz maternice (večina bolnic je bila amenoroičnih po 10 dneh uporabe UPA) izboljšalo krvno sliko in zmanjšalo mediano prostornino miomov za 21 % (19).

V raziskavi PEARL II so primerjali učinkovitost odmerkov UPA 5 (97 preiskovank) ali 10 mg (103 preiskovanke) in GnRHa leuprolid acetata (101 preiskovanka) v predoperacijskem zdravljenju miomov, ki so povzročali simptome. Ugotovili so, da razlika med skupinama preiskovank, ki so prejemale 5 oz. 10 mg UPA na dan, ni bila statistično značilna v primerjavi z mesečnimi injekcijami leuprolid acetata glede zmanjševanja krvavitve iz maternice zaradi miomov. Krvavitev se je zmanjšala pri 90,0 % bolnic, ki so prejemale 5 mg UPA, pri 98,0 % bolnic, ki so prejemale 10 mg UPA in pri 89 % bolnic, ki so prejemale leuprolid acetat. Bolnice, ki so prejemale UPA, so imele tudi značilno manj vročinskih valov (10,0 % oz. 11,0 % v skupinah z UPA in 40,0 % v skupini z leuprolid acetatom). Preliminarni rezultati so pokazali

tudi daljši učinek zmanjšanja prostornine miomov pri bolnicah, ki niso bile operirane. V skupini z leuprolid acetatom so se miomi začeli ponovno večati že mesec dni po zadnjem odmerku, medtem ko v skupini z UPA pri večini bolnic po 6 mesecih niso opazili povečanja miomov (15).

V raziskavi PEARL III (209 preiskovank) in PEARL III extension (132 preiskovank) so raziskovali učinkovitost in varnost dolgotrajnejše uporabe UPA za zdravljenje bolnic z miomi, ki so povzročali simptome. Jemanje UPA z vmesnimi prekinitvami 4 cikle je povzročilo amenorejo pri večini bolnic in nadaljnje zmanjšanje miomov. Ti podatki kažejo, da UPA lahko povzroči apoptozo in zmanjša proliferacijo mionskih celic, kar bi lahko vodilo v regresijo bolezni (12,14,19).

Tudi v raziskavi PEARL IV so, podobno kot v prejšnjih dveh raziskavah, avtorji preverjali učinkovitost in varnost dolgotrajne uporabe UPA pri bolnicah z miomi, ki so povzročali simptome. Preiskovanke so prejemale 5 mg (228 preiskovank) ali 10 mg (223 preiskovank) UPA po 12 tednov z vmesnimi prekinitvami, tako da so preiskovanke pričele ponovno jemati UPA med drugo menstruacijo po končanem ciklu jemanja zdravila pred tem. V obeh skupinah je bila večina preiskovank med jemanjem UPA amenoroičnih (69,6 % in 74,5 %). Razlika med skupinama s 5 oziroma 10 mg UPA ni bila statistično značilna. V obeh skupinah preiskovank se je prostornina miomov za 25 % ali več zmanjšala pri 78,0 % oziroma 80,1 % preiskovank, kar tudi ni bila statistično značilna razlika. S to raziskavo so avtorji še dodatno potrdili učinkovitost in varnost dolgotrajnega zdravljenja z UPA (13,24).

V raziskavi, ki je spremljala bolnice, ki so sodelovale v raziskavi PEARL II in PEARL III in so kasneje želele zanositi,



je bilo opisanih prvih nekaj uspešnih nosečnosti. Kar 21 bolnic po predoperacijskem zdravljenju z UPA je želelo zanositi, 15 bolnicam (71,0 %) je to tudi uspelo. Rodilo se je 13 zdravih otrok (12 porodov), 6 žensk je imelo splav v zgodnji nosečnosti. Pri dveh bolnicah, ki sta zanosili, so miomi skoraj popolnoma izginili, tako da operacijsko zdravljenje ni bilo potrebno. V raziskavi tudi niso opazili ponovne rasti miomov v nosečnosti, kar kaže na dolgotrajnejši učinek zmanjšanja miomov (30). Opisanih je že tudi nekaj primerov uspešnih nosečnosti po zdravljenju miomov, ki so povzročali simptome, z UPA brez potrebe po kasnejši operaciji (31,32).

## 6 Zaključek

Z našo raziskavo smo ugotovili, da predoperacijsko zdravljenje z UPA učinkovito zmanjša velikost miomov in izboljša krvno sliko, kar olajša oziroma omogoči naj sodobnejše načine endoskopskega operiranja in zmanjšuje tveganje za zaplete po operaciji. Kljub pomanjkljivosti raziskave, ki ni bila randomizirano kontrolirana, so rezultati podobni do sedaj še maloštevilnim randomizirano kontroliranim raziskavam. V naši, kot tudi drugih raziskavah, so preiskovanke UPA dobro prenašala in imele sorazmerno malo stranskih učinkov. Kljub temu bo treba opraviti še veliko raziskav o učinkovitosti in predvsem varnosti UPA, saj se je v zadnjih mesecih pojavil sum o možni hepatotoksičnosti zdravila.

## Literatura

1. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):967-73.
2. Sabry M, Al-Hendy A. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci.* 2012;19(4):339-53.
3. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007;88(2):255-71.
4. Talaulikar VS, Manyonda I. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):135-40.
5. Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):655-76.
6. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health.* 2015;7:321-30.
7. Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Vogler A. Laparoskopska miomektomija. In: Ribič-Pucelj M, Pegan V, Pašić RP. *Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. pp. 207-15.*
8. Brun JL, Rajaonarison J, Froeliger A, Monseau-Thiburce AC, Randriamboavonjy R, Vogler A. Outcome of patients with uterine fibroids after 3-month ulipristal acetate therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:13-8.
9. Sinai Talaulikar V, Belli AM, Manyonda I. GnRH agonists: do they have a place in the modern management of fibroid disease? *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(5):506-10.
10. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG.* 2002;109(10):1097-108.
11. Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2264-9.
12. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, et al.; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1565-73.e1.
13. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2016;105(1):165-173.e4.
14. Powell M, Dutta D. Esmya® and the PEARL studies: A review. *Womens Health (Lond).* 2016;12(6):544-8.
15. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366(5):421-32.

16. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Lo Monte G, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:285-92.
17. Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, Eisinger SH, Fiscella K. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone. *Hum Pathol.* 2011;42(7):947-53.
18. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(6):556-69.
19. Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-20.
20. Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:943635.
21. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma - an update. *Int J Womens Health.* 2011;3(1):231-41.
22. Ginsburg ES, Benson CB, Garfield JM, Gleason RE, Friedman AJ. The effect of operative technique and uterine size on blood loss during myomectomy: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 1993;60(6):956-62.
23. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Ferrero S. Preoperative treatment with letrozole in patients undergoing laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a prospective non-randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:157-62.
24. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhndt HJ, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103(2):519-27.e3.
25. Rabe T, Arhndt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, Cirkel U, et al. Ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids and myoma-related hypermenorrhea: joint statement by the german society for gynecological endocrinology and reproductive medicine (DGGEF) and the german professional association of gynecologist (BVF). *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2013;10(Special Issue 1):82-101.
26. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1396-407.
27. European medicines agency. Science medicines health. Esmya (ulipristalacetat). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002041/WC500124089.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002041/WC500124089.pdf)
28. European medicines agency. Science medicines health. Priloga 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002041/WC500124085.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf)
29. European medicines agency. Science medicines health. PAssessment report on provisional measures. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-assessment-report-provisional-measures\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/esmya-article-20-procedure-assessment-report-provisional-measures_en.pdf)
30. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2014;102(5):1404-9.
31. Monleón J, Martínez-Varea A, Galliano D, Pellicer A. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:314587.
32. Murad K. Spontaneous pregnancy following ulipristal acetate treatment in a woman with a symptomatic uterine fibroid. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(1):75-9.