

REVIEW ARTICLE: MANFAAT DAN RISIKO ULIPRISTAL ASETAT UNTUK INDIKASI FIBROID UTERUS

Benefits and risks of Ulipristal Acetate for uterine fibroids

Triasti Khusfiani^{1*}, Yudhisman Imran², Irmiya Rachmiyani³, Donna Adriani⁴

Diterima
5 November 2024
Revisi
15 November 2024
Disetujui
5 Desember 2024
Terbit Online
13 Januari 2024

¹Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti

²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti

³Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti

⁴Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti

*Penulis Koresponden:
triasi.khusfiani@trisakti.ac.id



Abstract

Uterine fibroids (FU) are often experienced by women of reproductive age or in their early menopause with therapy options involving surgical intervention such as hysterectomy. Ulipristal Acetate (UPA) is an oral drug from the selective progesterone receptor modulator (SPRM) class which has been proven to be effective in treating FU symptoms so that patients can maintain their fertility and their uterus. The main study regarding the effectiveness of UPA in the treatment of FU has been carried out and is known as the PGL4001 (UPA) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata (PEARLs I / II / III / IV) study. These PEARL I-IV clinical trials has proven the effectiveness of this drug in terms of reducing symptoms such as bleeding and pain, reducing fibroid volume, as well as its impact on the patient's quality of life. During ongoing clinical trials, the majority of side effects found were mild-moderate and reversible. In 2020, UPA was discontinued due to reports of the risk of DILI (drug induced liver injury), but after thorough investigation and considering its benefit and risk ratio for patients, UPA can be given again but its indication is limited to intermittent FU therapy with moderate to severe symptoms in women who has not reach menopause or when surgical procedures cannot be performed/have failed. Close monitoring of liver function is of course necessary. The oral drug UPA can be said to be an alternative choice for patients with FU who wants to avoid the surgical process. Various clinical trials have proven that this drug has great potential benefits, especially for patients who want to maintain their fertility but still taking into account the risks and side effects that may arise.

Keywords: uterine fibroid, ulipristal acetate, benefit, risk

Abstrak

Fibroid uterus (FU) banyak dialami oleh wanita usia reproduksi atau awal menopause dengan pilihan terapi yang melibatkan intervensi bedah seperti histerektomi. Ulipristal Asetat (UPA) merupakan obat oral dari golongan kelas *selective progesterone receptor modulator* (SPRM) yang telah terbukti efektif mengobati gejala FU sehingga penderita dapat mempertahankan fertilitas dan keutuhan rahim mereka. Studi utama mengenai efektifitas UPA dalam pengobatan FU telah dilakukan dan dikenal dengan studi *PGL4001 (UPA) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata* (PEARLs I / II / III / IV). Uji klinis PEARL I-IV tersebut telah membuktikan efektifitas obat ini dari segi mengurangi gejala seperti perdarahan dan rasa nyeri, menurunkan volume fibroid, serta dampaknya pada kualitas hidup pasien. Selama uji klinis berjalan, mayoritas efek samping yang ditemukan bersifat ringan-sedang dan reversibel. Pada tahun 2020, UPA sempat dihentikan peredarannya akibat laporan risiko DILI (*drug induced liver injury*), namun setelah diselidiki dan mempertimbangkan rasio manfaat dan risikonya pada pasien, UPA dapat diberikan lagi namun dibatasi indikasinya untuk terapi intermiten FU dengan gejala sedang hingga berat pada wanita yang belum menopause atau ketika prosedur pembedahan tidak dapat dilakukan/ telah gagal. Hal tersebut tentunya harus diiringi dengan pemantauan ketat fungsi hati. Obat oral UPA dapat dikatakan merupakan pilihan alternatif bagi pasien dengan FU yang ingin menghindari proses bedah. Berbagai uji klinis membuktikan bahwa obat ini memiliki potensi manfaat yang besar terutama bagi pasien yang ingin mempertahankan kesuburan mereka namun tetap dengan mempertimbangkan risiko serta efek samping yang dapat timbul.

Kata kunci: fibroid uterus, ulipristal asetat, manfaat, risiko

PENDAHULUAN

Fibroid uterus (FU) atau nama lainnya mioma, fibroma, leiomiofibroma merupakan tumor jinak pada uterus yang terdiri dari sel-sel jaringan otot polos, jaringan ikat fibroid dan kolagen.^(1,2) Tumor ini paling umum dijumpai pada kelompok wanita usia reproduksi sebanyak 20-50% serta pada lebih dari 70% perempuan di awal masa menopause.⁽³⁾ Gejala klinis FU meliputi gangguan menstruasi (hipermenore, menoragia, dan dismenorea), hingga anemia. Peningkatan ukuran uterus juga dapat menyebabkan gejala gastrointestinal (obstipasi), gangguan berkemih (residu urin, nokturia, dan polakisuria), dan nyeri atau sensasi tekanan di daerah panggul atau perut. Manifestasi lebih lanjut adalah gangguan kesuburan atau keguguran berulang.⁽⁴⁾ Meski sering tanpa gejala, sekitar 25-30% wanita usia subur mengalami keluhan yang tergantung pada jumlah, volume, dan lokasi fibroid dalam rahim.⁽⁵⁾ Tatalaksana fibroid uterus dapat bersifat bedah dan non-bedah dan pilihan terapi tersebut tergantung pada beberapa faktor, seperti keparahan gejala, karakteristik tumor, usia dan lain-lain.^(6,7) Pilihan utama terapi FU adalah intervensi bedah. Lebih dari sepertiga sampai setengah tindakan histerektomi adalah atas indikasi FU.⁽⁴⁾

Setelah terbukti bahwa progesteron memiliki peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan fibroid uterus, obat dari golongan kelas *selective progesterone receptor modulator* (SPRM) banyak diteliti untuk mengobati fibroid uterus.⁽⁸⁾ Salah satu obat dari golongan ini adalah ulipristal asetat (UPA), yang disetujui pada tahun 2012 oleh *European Medicines Agency* (EMA) untuk pengobatan pra-operasi fibroid uterus dengan gejala sedang hingga berat pada wanita dewasa usia subur. UPA juga disetujui pada bulan Mei 2015 untuk pengobatan fibroid uterus yang bersifat *intermittent*.⁽⁹⁾ Penggunaan ulipristal asetat sempat dihentikan sementara pada tahun 2020 terkait adanya risiko *liver injury*. Namun kini, penangguhan tersebut telah dicabut dan indikasi penggunaannya telah dibatasi untuk penderita FU.⁽¹⁰⁾ Berbagai pilihan alternatif selain intervensi bedah memang sangat diperlukan terutama bagi pasien FU yang ingin menjaga fertilitas dan keutuhan rahim mereka. Salah satunya adalah dengan UPA yang telah terbukti dapat mengobati gejala FU secara efektif. Oleh sebab itu, *review article* ini bertujuan untuk menelaah manfaat dan risiko penggunaan ulipristal asetat untuk indikasi fibroid uterus.

Mekanisme Kerja Upa Untuk Fibroid Uterus (Fu)

Pada kasus FU, reseptor estrogen dan progesteron akan diekspresikan lebih banyak dibandingkan dengan miometrium yang normal. Pengaruh estrogen pada pertumbuhan fibroid memang sudah diketahui sejak dulu, namun peran progesteron dan reseptor-progesteron (PR), serta steroid ovarium baru timbul belakangan ini. Beberapa studi biokimia dan studi klinis telah menyatakan bahwa estrogen dapat meningkatkan aktivitas proliferasi pada fibroid dan progesteron dapat mempengaruhi pertumbuhan fibroid. Studi-studi tersebut telah mengilhami penelitian lain untuk menguji efektivitas anti-progesterin untuk tatalaksana fibroid uterus. *Selective progesterone receptor modulator* (SPRM) merupakan obat kelas baru dari ligan PR yang memiliki efek agonis / antagonis / campuran yang selektif terhadap jaringan pada sel target. UPA merupakan SPRM yang sintetis dan aktif secara oral dan memiliki efek antagonis progesteron parsial yang spesifik terhadap jaringan.^(11,12)

Progesteron secara normal meningkatkan pertumbuhan fibroid dengan dua cara: yang pertama dengan mengatur faktor pertumbuhan epidermal (EGF) dan gen Bcl-2, dan yang kedua mengatur gen tumor necrosis factor (TNF). UPA, sebagai antagonis progesteron, menghambat proliferasi sel leiomioma dan menginduksi apoptosis dengan meningkatkan ekspresi caspase-3 yang terpecah dan menurunkan ekspresi Bcl-2. Selain itu, UPA juga mengurangi ekspresi faktor pertumbuhan angiogenik, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan reseptornya. Dengan demikian, UPA akan menekan neo-vaskularisasi, proliferasi sel, dan kelangsungan hidup dalam sel FU namun tidak mempengaruhi sel myometrium lain yang normal. Selain itu, UPA juga dapat meningkatkan ekspresi matrix metalloproteinases (MMPs) dan mengurangi ekspresi inhibitor jaringan metalloproteinases (TIMPs) dan kolagen dalam sel fibroid yang dikultur. Efek-efek tersebut mengakibatkan UPA dapat merusak integritas jaringan fibroid dengan mengurangi deposisi kolagen di ruang ekstraseluler.⁽¹¹⁾

UPA juga bekerja pada aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium, sehingga menghambat atau menunda ovulasi dan menginduksi amenore. Karena UPA tidak mengubah kadar basal dari hormon luteinisasi (LH) dan hormon perangsang folikel (FSH), maka kadar estradiol tetap berada dalam kisaran fisiologis mid-folikel (60-150 pg / mL) dan oleh sebab itu gejala-gejala kekurangan estrogen tidak akan timbul. Namun, UPA menginduksi amenorea pada sebagian besar wanita karena interaksinya dengan reseptor progesteron endometrium. Secara keseluruhan dapat dikatakan bahwa UPA bertindak selektif pada FU beserta gejala-gejala klinisnya.⁽¹¹⁾

Farmakokinetik

UPA diabsorpsi sangat baik setelah pemberian oral dalam waktu 60–90 menit. Setelah pemberian dosis tunggal 5 dan 10 mg, konsentrasi plasma maksimum rata-rata (C_{max}) UPA yang dicapai adalah 23,5 ± 14,2 dan 50,0 ± 34,4 ng/mL.⁽¹³⁾ Pemberian bersama UPA oral dengan makanan tinggi lemak akan menurunkan C_{max} sekitar 45%, serta penundaan T_{max} (dari median 0,75–3 jam) dan peningkatan AUC sebanyak 25% lebih tinggi dibandingkan dalam keadaan puasa. Namun bagaimanapun, efek makanan tersebut tidak terlalu memengaruhi secara klinis sehingga dapat disimpulkan bahwa UPA dapat diberikan tanpa makanan.⁽¹⁴⁾ UPA dimetabolisme secara luas oleh hati melalui demetilasi N-dimediasi CYP3A4 yang menghasilkan metabolit utamanya yaitu N-monodemetilasi (PGL4002) dan U-didemetilasi N-didemetilasi (PGL4004). UPA sangat terikat kuat (> 98%) dengan protein plasma, termasuk albumin, alfa-I-asam glikoprotein, lipoprotein densitas tinggi dan lipoprotein densitas rendah. Ikatan metabolit PGL4002 dengan protein plasma manusia adalah sebanyak 96,5%.⁽¹⁵⁾ UPA di ekskresi terutama melalui feces dan kurang dari 10% diekskresikan melalui urin. Waktu paruh ulipristal asetat dalam plasma setelah pemberian dosis tunggal diperkirakan sekitar 38 jam, dengan pembersihan oral rata-rata (CL / F) sekitar 100 L / jam.⁽¹⁵⁾

Uji Klinis Terkait Efikasi Upa

Beberapa uji klinis telah dilakukan untuk mengevaluasi efektifitas UPA dalam pengobatan FU dari segi mengurangi perdarahan menstruasi hingga mencapai amenore. Uji klinis tersebut juga mengevaluasi efektifitas UPA dalam hal pengurangan ukuran uterus dan volume fibroid serta dampaknya pada kualitas hidup pasien. Studi tersebut merupakan studi fase III dari Eropa, yang dikenal dengan *PGL4001 (UPA) Efficacy Assessment in Reduction of Symptoms Due to Uterine Leiomyomata (PEARLS I / II / III / IV)*.^(16,17) Studi PEARL yang pertama merupakan uji klinis fase III yang dilaksanakan di 38 pusat penelitian di 6 negara dari bulan Oktober 2008 hingga Agustus 2010. Desain studi ini bersifat *randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled* dengan kriteria inklusi wanita usia 18-50 tahun yang memiliki skor PBAC (*pictorial blood-loss assessment*) > 100 selama hari ke-1 hingga hari ke-8 menstruasi; memiliki fibroid yang berhubungan dengan anemia, yang dinyatakan sebagai kadar Hb <10.2 g/dL tanpa makrositosis; memiliki mioma uterus dengan ukuran yang sebanding dengan uterus saat kehamilan 16 minggu atau kurang; setidaknya memiliki satu fibroid yang berukuran diameter 3 cm atau lebih namun tidak yang berukuran diameter > 10 cm sebagaimana diukur

saat USG; memiliki BMI antara 18-40 dan pasien yang memenuhi syarat untuk menjalani operasi fibroid uterus setelah akhir periode pengobatan. Dalam uji klinis PEARL I, pasien secara acak menerima UPA 5 mg / hari (96 wanita), atau UPA 10 mg / hari (98 wanita), atau plasebo (48 wanita).⁽¹⁷⁾ Semua pasien menerima suplementasi besi 80 mg sekali sehari selama fase pengobatan aktif. Tujuan studi ini adalah menilai efektifitas dan keamanan UPA vs plasebo untuk pengobatan FU yang bersifat simptomatis sebelum dilakukan operasi/pembedahan. *Outcome* primer adalah kemanjuran UPA versus plasebo dalam mengendalikan perdarahan yang berlebihan (skor PBAC < 75) dan pengurangan volume fibroid pada minggu ke-13. Hasil dari uji klinis ini adalah yang pertama perdarahan uterus dapat dikontrol pada minggu ke 13 (PBAC < 75) pada wanita yang menerima UPA (5 mg), UPA (10 mg), dan plasebo, masing-masing sebanyak 91%, 92% dan 19% dengan nilai P < 0.001. Hasil yang kedua adalah terjadinya penurunan volume FU pada minggu ke-13 pengobatan sebanyak 21% dan 12% untuk wanita yang menerima UPA 5 dan 10 mg dengan nilai p = 0.002. Untuk mereka yang menerima plasebo terjadi pembesaran fibroid sebanyak 3%. Dengan demikian, uji klinis PEARL I dapat membuktikan efektifitas UPA dalam mengendalikan perdarahan uterus dan penurunan volume fibroid sebelum dilakukan operasi.⁽¹¹⁾

PEARL II merupakan uji klinis fase III yang memiliki desain studi *randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy, active-comparator-controlled*. Kriteria inklusi studi ini sama dengan kriteria inklusi studi PEARL I kecuali kriteria fibroid dengan anemia (Hb<10.2 g/dL). Tujuan studi ini adalah untuk menilai efektifitas dan profil efek samping UPA dibandingkan dengan leuprolide asetat (LA) untuk pengobatan FU sebelum operasi. Pasien secara acak diberikan UPA 5 mg (97 pasien wanita) atau 10 mg (103 pasien wanita) sekali sehari selama 3 bulan atau diberikan injeksi intramuscular LA 3,75 mg (101 pasien wanita) sekali sebulan. Penelitian ini ingin bahwa UPA tidak lebih inferior dibanding LA dalam hal mengurangi perdarahan uterus. *Outcome* primer penelitian ini adalah proporsi pasien dengan perdarahan terkontrol pada minggu ke-13, dengan batas non-inferioritas yang telah ditentukan sebesar -20% . Hasil dari studi ini adalah perdarahan total dapat dikontrol pada minggu ke 13 pada wanita yang menerima UPA (5 mg), UPA (10 mg), dan LA masing-masing sebanyak 90%, 98%, dan 89%. Perbedaan antara UPA dan LA adalah 1.2 poin persentase (95% CI, -9.3-11.8) untuk kelompok 5 mg dan 8.8 poin persentase (95% CI, 0.4-18.3) untuk kelompok 10-mg, dimana hal tersebut menunjukkan non-inferioritas untuk kedua dosis UPA dalam mengendalikan perdarahan, karena batas bawah CI untuk setiap perbandingan lebih dari batas non-inferioritas yang telah

ditentukan sebelumnya sebesar –20%. Dari segi keamanan, *hot flushes* yang bersifat sedang hingga berat telah dilaporkan untuk 11% pasien yang menerima UPA 5 mg, 10% pasien yang menerima UPA 10 mg, dan 40% pasien yang menerima LA ($P < 0,001$ untuk setiap dosis UPA vs LA). Sehingga dapat disimpulkan bahwa studi PEARL II membuktikan bahwa UPA tidak lebih inferior dibanding dengan obat golongan GnRHa yaitu LA namun UPA terbukti secara signifikan lebih sedikit menyebabkan efek samping *hot flushes* jika dibandingkan dengan LA.⁽¹¹⁾

Uji klinis PEARL III dan PEARL IV keduanya bertujuan untuk membuktikan efikasi dan keamanan UPA pada jangka panjang. Studi PEARL III merupakan studi fase III yang terdiri dari 4 siklus intermiten dengan desain *open label* yang diikuti dengan pemberian NETA (norethisterone asetat) yang bersifat *double-blind, placebo-controlled dan randomized*. Studi ini dilaksanakan di 21 pusat penelitian di 4 negara dari Juli 2010 hingga November 2011 dengan penambahan 18 pusat penelitian untuk studi PEARL III *extension*. Kriteria inklusi studi ini adalah wanita premenopause usia 18-48 tahun yang memenuhi syarat untuk operasi FU, memiliki BMI 18-40 kg/m², siklus menstruasi yang teratur yaitu 22-35 hari dengan nilai FSH <20 IU/L, minimal 1 fibroid yang lebih atau sama dengan 3 cm namun tidak boleh > 10 cm, darah menstruasi yang banyak (nilai PBAC > 100) saat menstruasi hari 1-8 dan ukuran uterus yang sebanding dengan ukuran uterus saat usia kehamilan 16 minggu. Pada studi ini, pasien diberikan UPA 10 mg/hr selama 4 siklus (1 siklus terdiri dari 3 bulan), yang diikuti oleh pemberian norethisterone asetat (10 mg/hr selama 10 hari) atau plasebo. Outcome primer pada studi ini adalah amenorea pada akhir tiap siklus UPA dan outcome sekunder adalah penurunan volume fibroid. Setelah siklus pertama 10 mg UPA, sebanyak 79,5% wanita (CI 95%: 71.9-85.5) menjadi amenore, dengan waktu rata-rata untuk amenore 4 hari. Pada siklus kedua sebanyak 88.5% (CI 95%: 82.0-92.9), siklus ketiga sebanyak 88,2% (CI 95%: 81.2-92.9) dan pada siklus keempat sebanyak 89.7 % (CI 95%: 82.5-94.2) wanita menjadi amenore dengan waktu rata-rata untuk amenore selama 3 hari. Pengurangan volume fibroid setelah 1 siklus pengobatan pada minggu ke -13 adalah sebanyak 45%, angka tersebut meningkat setelah 4 siklus perawatan menjadi 72%. UPA sendiri mengurangi intensitas perdarahan, dan norethisterone semakin mengurangi besarnya perdarahan pada periode tanpa pengobatan (*off-treatment*). Norethisterone menginduksi munculnya kembali menstruasi, dengan rata-rata 15 hari dibandingkan dengan 30 hari untuk kelompok plasebo pada akhir siklus keempat. Selain itu, penelitian tersebut juga membuktikan bahwa UPA dapat mengontrol rasa nyeri dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Pada studi yang sama, efikasi UPA untuk indikasi UF dieksplorasi lebih dalam pada kelompok ras (hitam vs

non-Hitam) dan BMI yang berbeda (≥ 30 kg / m² vs < 30 kg / m²) dengan hasil yang membuktikan bahwa efikasi UPA tidak terpengaruh oleh ras dan BMI.⁽¹⁸⁾

Studi PEARL IV juga meneliti penggunaan UPA jangka panjang yang bersifat intermiten. Studi ini merupakan uji klinis yang bersifat *double-blind* dan *parallel-group* dengan kriteria inklusi wanita usia reproduksi (18-50 tahun) dengan fibroid yang bersifat simptomatis dengan ukuran antara 3-12 cm dan memiliki ukuran uterus yang sebanding dengan uterus usia kehamilan 16 minggu atau kurang. Studi ini menilai efektifitas dan keamanan, dan tolerabilitas yang berkelanjutan dari pemberian UPA 5 mg/hari (228 pasien) dan 10 mg/hari (223 pasien) sebanyak dua siklus pengobatan untuk masing-masing dosis dimana 1 siklus pengobatan dilakukan selama 12 minggu. *Outcome* primer studi ini adalah amenore pada akhir tiap siklus dan *outcome* sekunder adalah penurunan volume fibroid. Hipotesis nol utama untuk penelitian ini adalah bahwa tidak akan ada perbedaan dalam persentase subjek yang mengalami amenore pada akhir tiap siklus pengobatan untuk mereka yang mendapatkan 10 mg UPA dibandingkan dengan 5 mg UPA. Hasil dari penelitian ini adalah terjadi amenore pada akhir tiap siklus sebanyak 62% untuk yang mendapatkan UPA 5 mg/hari dan 73% untuk yang mendapatkan UPA 10 mg/hari dimana angka tersebut tidak bermakna secara statistik ($p > 0.05$). Penurunan volume fibroid juga terjadi sebanyak 54% dan 58% untuk yang mendapatkan masing-masing dosis 5mg/hari dan 10 mg/hari. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa pemberian UPA (5 dan 10 mg/hari) selama 2 siklus pengobatan secara efektif dapat mengontrol perdarahan dan mengurangi volume fibroid serta memperbaiki rasa sakit dan kualitas hidup pada pasien dengan FU yang bersifat simptomatis. Kesimpulan yang lain adalah bahwa tidak ada perbedaan yang besar dari segi efektifitas antara pemberian UPA dengan dosis 5 dan 10 mg/hari.⁽¹⁹⁾

Pada tahun 2016, kelompok peneliti yang sama melanjutkan penelitian lanjutan dengan durasi yang lebih lama (PEARL IV *extension*). Studi ini menilai efikasi dan keamanan UPA 5mg/hari dan 10 mg/hari selama 4 siklus pengobatan dengan *outcome* primer keamanan endometrium dalam hal frekuensi perubahan biopsi nonfisiologis dan konfirmasi efektifitas UPA. *Outcome* sekunder penelitian ini adalah keamanan secara umum, parameter laboratorium, amenore, perdarahan terkontrol, volume fibroid, kualitas hidup, dan rasa nyeri. Hasil dari penelitian ini adalah pada akhir siklus ke-4, jumlah pasien yang tercapai kondisi amenore adalah sebanyak 48.7% untuk yang mendapatkan UPA 5 mg/hari dan 60.5% untuk yang mendapatkan UPA 10 mg/hari. Penurunan volume fibroid juga tercapai sebanyak 71.8% dan 72.7% untuk pasien yang mendapatkan UPA 5 dan 10 mg/hari.⁽¹⁹⁾

Seluruh studi PEARL menunjukkan bahwa efektifitas pengobatan UPA tetap bertahan bahkan selama periode tanpa pengobatan UPA. Hal ini memungkinkan pengobatan UF diberikan intermiten secara jangka panjang yang tetap dapat mengontrol perdarahan secara cepat dan mengurangi jumlah fibroid yang bertumbuh secara progresif.^(16,20)

Keamanan

Terdapat beberapa efek yang tidak diinginkan selama studi fase III penelitian PEARL I-V yaitu penebalan endometrium, hiperplasia endometrium, hot flush, sakit kepala dan kista ovarium. Selama proses uji klinis tersebut, mayoritas efek samping yang dialami subyek hanya bersifat ringan atau sedang (95%).⁽¹⁵⁾ Sejak tahun 2012, lebih dari 900.000 pasien telah diobati dengan UPA. Namun, masalah pascapemasaran lalu muncul, dimana EMA menemukan terdapat 8 kasus pasien gagal hati akut saat menggunakan ulipristal, dan 5 diantaranya memerlukan transplantasi hati.⁽²¹⁾ Telah dihipotesiskan bahwa UPA dapat memicu terjadinya *drug induced liver injury* (DILI), yang dapat diklasifikasikan sebagai intrinsik atau *idiosyncratic*.⁽²²⁾ Pada tahun 2018, asesmen dari PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) menyimpulkan bahwa UPA kemungkinan dapat menimbulkan terjadinya DILI, namun kesimpulan pasti itu belum bisa diambil. Oleh karena itu PRAC merekomendasikan untuk meminimalkan risiko DILI pada wanita yang menggunakan UPA sehingga hanya diperbolehkan untuk pengobatan intermiten jangka panjang pada wanita yang tidak memenuhi syarat untuk operasi. Selain itu, pemeriksaan fungsi hati juga harus dilakukan sebelum pemberian UPA, setiap bulan selama pemakaian UPA dan 4 minggu setelah penghentian pengobatan UPA.⁽²³⁾ Suatu *review article* menyatakan bahwa, UPA mungkin saja berhubungan dengan DILI sehingga mengakibatkan risiko *liver injury* yang berat pada 1,5:100.000 pasien dan yang bersifat fatal pada 0,1:100.000 pasien. Namun risiko ini perlu juga dibandingkan dengan risiko kematian dan insidens yang lebih tinggi yaitu >1:1000 pada kejadian komplikasi setelah operasi. Risiko DILI dari UPA jauh lebih rendah dibandingkan dengan obat lain yang tidak dihentikan sementara, ataupun yang tidak memerlukan langkah-langkah keamanan tambahan.⁽²⁴⁾

Indikasi

Sejak tahun 2009, UPA telah disetujui penggunaannya oleh EMA dan FDA sebagai kontrasepsi darurat dengan satu dosis tunggal 30 mg.⁽²⁵⁾ Pada bulan Februari 2012, EMA menyetujui penggunaan UPA tablet 5 mg (nama dagang: Esmya) sebagai pengobatan pra-operasi untuk gejala UF yang sedang-berat pada wanita usia produktif, dengan durasi

pengobatan hingga 3 bulan yang dapat diperpanjang sebanyak dua siklus pengobatan.⁽¹⁹⁾ Pada bulan Mei 2015, UPA disetujui untuk perawatan jangka panjang sebagai berikut, siklus pertama dimulai pada hari-hari pertama menstruasi dan kemudian pemberian selanjutnya dimulai pada awal menstruasi berikutnya. Pada 2013, UPA menerima persetujuan dari *Health Canada* untuk indikasi yang sama dengan EMA dengan nama dagang Fibrystal.⁽¹⁵⁾ UPA dapat membantu perawatan operatif fibroid uterus dengan mengurangi volume fibroid terutama pada kasus FU besar yang melebihi 6 cm dalam diameter, kasus fibroid multipel, atau fibroid lokalisasi seperti FU serviks. Setelah sekitar 7 hari pemberian UPA, terjadi penurunan perdarahan yang signifikan dan terjadi amenore dengan peningkatan kadar hemoglobin, yang mengurangi atau menghilangkan keperluan transfusi darah, hal ini disebut “efek autotransfusi”.⁽²⁶⁾

Indikasi ulipristal asetat 5mg untuk fibroid rahim semakin dibatasi karena adanya risiko *liver injury* yang berat dengan beberapa kasus yang memerlukan transplantasi hati. Sejak tahun 2020, meskipun penghentian sementara telah dicabut, obat ini hanya boleh digunakan untuk pengobatan intermiten gejala FU sedang hingga berat sebelum menopause. Selain itu dapat juga digunakan ketika prosedur pembedahan (termasuk embolisasi fibroid uterus) tidak dapat dilakukan atau telah mengalami kegagalan.⁽²⁷⁾

Kontraindikasi

UPA tidak boleh dikonsumsi oleh wanita yang menderita penyakit *liver*/hati karena obat ini dimetabolisme oleh enzim CYP. Pasien dengan kadar SGOT atau SGPT sebanyak 2 kali batas atas nilai normal sebaiknya tidak menggunakan UPA. Akibat keterbatasan data maka UPA sebaiknya tidak dapat digunakan selama kehamilan dan pada wanita yang sedang menyusui. Juga pada wanita dengan perdarahan genital karena etiologi yang tidak diketahui atau karena alasan selain fibroid uterus serta wanita dengan kanker rahim, kanker leher rahim, kanker ovarium atau payudara.^(15,28)

Interaksi Obat

Penggunaan UPA bersama dengan penginduksi CYP3A4 seperti rifampisin, fenitoin, dan fenobarbital tidak dianjurkan untuk menghindari kegagalan pengobatan. Hal tersebut dapat menurunkan C_{max} dan AUC dari UPA dan metabolit aktifnya sebesar 90% atau lebih serta menurunkan waktu paruh UPA sebanyak 2,2 kali lipat sesuai dengan penurunan paparan UPA

sekitar 10 kali lipat.^(15,29) Penggunaan UPA bersama dengan inhibitor CYP3A4 seperti ketoconazole dan erythromycin juga tidak dianjurkan untuk menghindari toksisitas.⁽¹⁵⁾

UPA memiliki struktur steroid dan bertindak sebagai modulator reseptor progesteron selektif dengan efek penghambatan terutama pada reseptor progesteron. Dengan demikian, kontrasepsi hormonal dan progestogen cenderung menurunkan efektifitas UPA. UPA dapat mengganggu mekanisme produk kontrasepsi hormonal (pil kontrasepsi progestogen saja, perangkat pelepas progestogen atau kombinasi estrogen dan pil kontrasepsi oral progestogen) dan progestogen yang diberikan karena alasan lain. Oleh karena itu pemberian produk obat secara bersamaan yang mengandung progestogen tidak dianjurkan. Produk obat yang mengandung progestogen tidak boleh dikonsumsi dalam waktu 12 hari setelah penghentian pengobatan UPA. Pasien disarankan untuk menggunakan metode kontrasepsi lain (seperti kondom) saat mengonsumsi UPA.⁽¹⁵⁾

Dosis Dan Cara Pemberian

UPA tersedia dalam bentuk tablet 5 mg. Dosis UPA yang dianjurkan adalah 1x5 mg per hari, diminum secara oral. 1 siklus perawatan terdiri dari tiga bulan penggunaan UPA secara kontinu dimana pengobatan UPA harus dimulai ketika menstruasi telah terjadi. Siklus pengobatan pertama harus dimulai dalam 7 hari pertama menstruasi dan siklus pengobatan selanjutnya harus dimulai, paling awal, selama minggu pertama menstruasi kedua setelah menyelesaikan siklus pengobatan sebelumnya. Tablet UPA harus ditelan dengan air dan dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Jika pasien melewatkan satu dosis, ia harus meminumnya segera setelah diingat. Namun, jika sudah waktunya untuk tablet berikutnya, pasien harus melewatkan tablet yang terlewat dan hanya mengambil satu tablet seperti biasa. Pengalaman dengan overdosis UPA sangatlah terbatas. Pemberian dosis tunggal hingga 200 mg dan dosis harian 50 mg selama 10 hari berturut-turut pernah diberikan pada sejumlah subjek namun tidak pernah dilaporkan terjadinya reaksi merugikan yang berat ataupun serius.⁽¹⁵⁾

Farmakoekonomi

Studi penelitian mengenai farmakoekonomi UPA sampai sekarang masih berlangsung untuk mempelajari efektivitas biaya UPA baik sebagai obat tambahan atau pilihan terapi alternatif untuk operasi. Sebuah studi ekonomi di Kanada mengevaluasi *cost-utility* pemberian

UPA dibandingkan pemberian LA pra-operasi pada wanita yang terdiagnosa fibroid uterus dengan gejala sedang-berat. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa UPA lebih superior dibanding LA, karena terbukti dapat memberikan pasien *quality-adjusted life years* yang lebih lama (0,177 vs 0,165) dengan biaya yang lebih rendah (\$ 1273 vs \$ 1366) serta efek samping yang lebih sedikit dan kontrol perdarahan yang lebih cepat.⁽³⁰⁾ Sebuah penelitian serupa juga dilakukan di Meksiko dan menyimpulkan bahwa UPA merupakan alternatif yang lebih hemat biaya dibandingkan operasi, dimana 21% dari pasien yang diobati dengan UPA terbukti dapat menghindari histerektomi. Hal ini berarti UPA dapat menghemat biaya sebanyak \$ 47.614.017 USD untuk setiap 1000 pasien.⁽³¹⁾ Di Indonesia saat ini belum ada penelitian mengenai farmakoekonomi ulipristal asetat untuk indikasi fibroid uterus. Harga obat ini tercantum sekitar Rp. 2juta/28 tablet.

KESIMPULAN

Selain tatalaksana bedah, UPA merupakan alternatif terapi medis untuk pasien dengan fibroid uterus. Dalam berbagai uji klinis besar, ditemukan bahwa obat ini memiliki potensi manfaat yang besar terutama bagi pasien yang ingin mempertahankan kesuburan mereka serta dalam hal pengendalian perdarahan, penurunan volume FU, perbaikan gejala seperti nyeri dan lain-lain hingga peningkatan kualitas hidup. Berdasarkan penelitian PEARL I-IV, UPA memiliki efek samping yang ringan-sedang dan bersifat reversibel saat obat dihentikan. Setelah beberapa lama peredaran obat tersebut, ditemukan bahwa obat ini memiliki risiko DILI namun setelah diselidiki lebih lanjut risiko tersebut jauh lebih rendah dibandingkan risiko DILI pada obat-obatan lain seperti beberapa antibiotik dan antiinflamasi nonsteroid yang masih digunakan dan disetujui di dunia medis. Hingga saat ini UPA hanya boleh digunakan untuk terapi intermiten pada fibroid uterus dengan gejala sedang hingga berat pada wanita yang belum menopause atau ketika prosedur pembedahan (termasuk embolisasi fibroid uterus) tidak dapat dilakukan/ telah gagal dengan catatan sebelum, saat dan setelah penggunaan UPA, fungsi hati tetap terus dipantau.

Konflik kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hadibroto B. Mioma Uteri. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2005;38(3).
2. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95:100-107.
3. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
4. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2. doi:10.1038/nrdp.2016.43
5. Herve F, Katty A, Isabelle Q, Celine S. Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:32-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.032
6. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27:422-31. doi: 10.1097/GCO.0000000000000229
7. Safrai M, Chill HH, Salzman AR, Sushan A. Selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2017;130:315-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000002143
8. Piecak K, Milart P, Wozniakowska E, Paszkowski T. Ulipristal acetate as a treatment option for uterine fibroids. *Przegląd Menopauzalny*. 2017;16:133-136. doi: 10.5114/pm.2017.72792
9. Rabe T, Saenger N, Ebert AD, et al. Selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on ulipristal acetate. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/1374821
10. European Medicines Agency. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use;2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-ema-recommends-restricting-use_en.pdf. Accessed on 12 May 2023.

11. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Monte G Lo, Marci R. Ulipristal acetate: A novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:285-292. doi: 10.2147/DDDT.S54565
12. Borahay MA, Al Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling pathways in leiomyoma: understanding pathobiology and implications for therapy. *Mol Med.* 2015;21:242-256. doi: 10.2119/molmed.2014.00053
13. Esmya 5 mg Tablets (ulipristal acetate) - Summary of product characteristics (SPC) - (eMC); 2021. Available at: <https://www.medicines.ie/medicines/esmya-5mg-tablets-32069/spc>. Accessed 15 April 2023.
14. Pohl O, Zobrist RH, Gotteland JP. The clinical pharmacology and pharmacokinetics of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids. *Reprod Sci.* 2015;22:476-483. doi: 10.1177/1933719114549850
15. Allergan Inc. Fibrystal (TM) product monograph;2018. Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046641.PDF. Accessed 9 May 2023.
16. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366:421-32. doi: 10.1056/nejmoa1103108
17. Donnez J, Tatarchuk T, Bouchard P, Puscasiu L. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:409-420. doi: 10.1056/NEJMoa1103182
18. Simon J, Catherino W, Segars J, et al. First US-based phase 3 study of ulupristal acetate (UPA) for symptomatic uterine fibroids (UF): results of VENUS-I. *Fertil Steril.* 2016;106:e376. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.005
19. Ali M, Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod.* 2017;97(3):337-352. doi: 10.1093/biolre/iox094
20. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017;4. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2
21. Rozenberg S, Revercez P, Fastrez M, Vandromme J, Bucella D. Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA's review of liver injury risk: Unfortunate timing during the Covid-19 pandemic!. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:300-302. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.064

22. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Drug-induced liver injury (DILI): current status and future directions for drug development and the post-marketing setting. Geneva: CIOMS; 2020. Available at: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS_DILI_Web_16Jun2020.pdf. Accessed 13 May 2023.
23. European Medicine Agency. Esmya: new measures to minimise risk of rare but seriously liver injury; 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury-esmya-fibroids_en.pdf. Accessed 12 April 2023.
24. Middelkoop MA, Bet PM, Drenth JPH, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Risk–efficacy balance of ulipristal acetate compared to surgical alternatives. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:2685-97. doi: 10.1111/bcp.14708
25. Gatti M, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Liver Injury with Ulipristal Acetate: Exploring the Underlying Pharmacological Basis. *Drug Saf*. 2020;43:1277-85. doi: 10.1007/s40264-020-00975-8
26. Grzechocinska B, Gadomska H, Zygula A, Wielgos M. Application of ulipristal acetate in female patients with uterine fibroids. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(3):175-8.
27. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Ulipristal acetate 5mg (Esmya): further restrictions due to risk of serious liver injury;2021. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ulipristal-acetate-5mg-esmya-further-restrictions-due-to-risk-of-serious-liver-injury>. Accessed 10 May 2023.
28. Sharma SC, Yi C. Ulipristal Acetate (UPA): An Alternative Option to Surgery for Uterine Fibroids in Reproductive Age: A Review. *Yangtze Medicine*. 2022;06(01):1-11. doi: 10.4236/ym.2022.61001
29. Le Corvaisier C, Capelle A, France M, Bourguignon L, Tod M, Goutelle S. Drug interactions between emergency contraceptive drugs and cytochrome inducers: literature review and quantitative prediction. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35:208-16. doi: 10.1111/fcp.12601
30. Tsoi B, Blackhouse G, Ferrazzi S, Reade CJ, Chen I, Goeree R. Incorporating ulipristal acetate in the care of symptomatic uterine fibroids: A Canadian cost-utility analysis of pharmacotherapy management. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:213-25. doi: 10.2147/CEOR.S78115
31. Paladio-Hernandez J, Rosas R, Pozo L, del Cid O, Robles_Valencia J. Economic Evaluation of Ulipristal Acetate for the treatment of patients with moderate and severe symptoms of

uterine fibroids before surgery in Mexico. Value in Health. 2015;18. doi:
10.1016/j.jval.2015.09.337