

Rote Hand Brief zur Anwendung von 5 mg Ulipristalacetat vom 1.2.2021

HINTERGRUND

Ulipristalacetat ist ein oral wirksamer, synthetischer, selektiver Progesteronrezeptor-Modulator (SPRM), welcher einen direkten Effekt auf das Endometrium und die Myome ausübt. Die Substanz wird auch zur Notfall-Kontrazeption eingesetzt (EllaoneR)(1).

Ulipristalacetat wurde am 23.12.2012 zugelassen – anfänglich nur für die präoperative Behandlung von mittleren bis schweren Symptomen von Gebärmuttermyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, später auch für wiederholte Zyklen ohne geplante operative Behandlung.

Bereits im Mai 2018 wurde der Einsatz von Ulipristalacetat wegen 3 Fällen von schweren Leberschäden mit notwendiger Lebertransplantation überprüft und die Indikationen eingeschränkt. Nach weiteren 2 Fällen wurde die Anwendung durch den Rote Hand Brief vom 1.2.2021 unter folgenden Beschränkungen zugelassen:

„Die Anwendung von Ulipristalacetat darf nunmehr nur noch in Betracht gezogen werden für die Intervalltherapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmuttermyome bei Frauen, die die Menopause noch nicht erreicht haben und bei denen eine Embolisation von Gebärmuttermyomen und ein chirurgischer Eingriff nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind. Der Arzt muss mit den Patientinnen die Risiken und Vorteile aller verfügbaren Behandlungsoptionen besprechen, damit die Patientinnen eine fundierte Entscheidung treffen können. Die Risiken von Ulipristalacetat 5 mg sollten den Patientinnen ausführlich erklärt werden, insbesondere das Risiko einer Leberschädigung, die in seltenen Fällen zu einer Lebertransplantation führen könnte. Die Patientinnen sollten über mögliche Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung informiert und dazu aufgefordert werden, die Behandlung abzubrechen und unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie derartige Symptome feststellen.“

KOMMENTAR

Ohne Zweifel stellt ein symptomatischer Uterus myomatosus ein sowohl häufiges als auch für die betroffene Frau teilweise sehr belastendes Problem dar, welches aufgrund zahlreicher Alternativen heute deutlich seltener eine Hysterektomie als operative Therapie erfordert (2, 3). Zu diesen Alternativen zählte über mehrere Jahre auch das Ulipristalacetat, welches sich insbesondere durch ein schnelles Sistieren einer bestehenden Hypermenorrhoe auszeichnet. Nach bereits durchschnittlich 7 Tagen der Einnahme wurde 2012 in der Zulassungsstudie eine Amenorrhoe erreicht (4).

Bis zum 29.2.2020 wurden insgesamt 960.414 Patientinnen mit Ulipristalacetat behandelt. Darunter trat bei insgesamt 5 Patientinnen ein Leberversagen mit notwendiger Lebertransplantation auf. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,52 auf 100.000 behandelte Patientinnen. Tabelle 1 listet die Charakteristika dieser 5 Frauen auf.

Patient	Alter	Einnahmedauer	Zeitpunkt Symptome	Lebertransplantation
1	55 Jahre	109 Tage	112 Tage	45 Tage nach Absetzen
2	58 Jahre	60 Tage	60 Tage	28 Tage nach Absetzen
3	45 Jahre	26 Tage	26 Tage	28 Tage nach Absetzen
4	46 Jahre	180 Tage	200 Tage	28 Tage nach Absetzen
5	54 Jahre	58 Tage	100 Tage	59 Tage nach Absetzen

Tab. 1: Auflistung der 5 Frauen mit notwendiger Lebertransplantation nach Einnahme von Ulipristalacetat (5)

Auffallend sind hierbei das Alter der Frauen (45-58 Jahre) und die Behandlungsdauer (26-180 Tage). Zudem traten Symptome des Leberversagens zwischen 26 und 200 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Inwieweit die Inzidenz von 0,52 Fälle mit notwendiger Lebertransplantation auf 100.000 mit Ulipristalacetat behandelten Patientinnen tatsächlich mit der allgemeinen Hintergrundinzidenz von Tod/Transplantation durch Leberschaden von 0,55 Fällen pro 100.000 Einwohner vergleichbar ist, kann nicht eindeutig bestimmt werden (6).

Prinzipiell ist jede wirksame Therapie mit einer bestimmten Nebenwirkungsrate verbunden, was z.B. auch für die operative Behandlung bei Uterus myomatosus zutrifft (7). Teilweise werden im Vergleich zu der Inzidenz von Lebertransplantationen nach Ulipristalacetat etwa 10-fach höhere Komplikationsraten nach Hysterektomie berichtet: "Mortality rates were 0.26%, 0.09%, 0.07% and 0.05% for subtotal, total abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomies, respectively." (8). Noch häufiger sind psychische Nebenwirkungen und persistierende Beschwerden nach Entfernung der Gebärmutter (9).

Insofern müssen die Chancen und Risiken sämtlicher konservativer und operativer Maßnahmen mit den betroffenen Frauen eingehend diskutiert werden.

Es ist zu erwarten, dass zukünftig mit Relugolix – einem oralen GnRH-Antagonisten kombiniert mit 1 mg Estradiol [E2] und 0,5 mg NETA als „add back“ - eine gleichzeitig sehr wirksame und nebenwirkungsarme Therapie für Frauen mit symptomatischem Uterus myomatosus zur Verfügung stehen wird (10).

FAZIT:

Ulipristalacetat kann unter den im Rote Hand Brief vom 1.2.2021 formulierten Einschränkungen wiedereingesetzt werden und ergänzt damit die therapeutischen Möglichkeiten bei symptomatischem Uterus myomatosus. Vorteilhaft hierbei ist das Erreichen einer Amenorrhoe meist innerhalb einer Woche. Allgemeines Ziel ist eine für die individuelle Situation optimal angepasste Behandlung unter Berücksichtigung aller möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen.

REFERENZEN

- (1) Raymond EG, Cleland K.; Clinical practice. Emergency contraception. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1342-8
- (2) Agic A und Küpker W.; Minimal invasive Chirurgie des Uterus myomatosus - Möglichkeiten und Risiken. *Gynäkologe* (2019) 52:258–263
- (3) Wallwiener M.; Medikamentöse konservative Therapie des Uterus myomatosus. *Gynäkologe* (2019) 52:280–287
- (4) Donnez J, Tomaszewski J et al. PEARL II Study Group.; Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):421-32
- (5) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 12 November 2020 EMA/524073/2020
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products-article-31-referral-chmp-scientific-conclusions-prac_en.pdf
- (6) Ibáñez L, Pérez E, et al. Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol.* 2002 Nov;37(5):592-600
- (7) Louie M, Strassle PD, Moulder JK et al.: Uterine weight and complications after abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Nov; 219(5):480.e1-480.e8
- (8) Augusto KL, Brilhante AVM, Modesto GCD, et al.; Costs and mortality rates of surgical approaches to hysterectomy in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2018; 52:25
- (9) Brunet M, Häbel H, Altman D, Ek M. Risk-factors for continuous long-term use of prescription opioid drugs 3 years after hysterectomy: A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Aug; 99(8):1057-1063
- (10) Venturella, R., Al-Hendy, A., Lukes, A. S., Kang, J., McKain, L., & Stewart, E. A. (2020). Relugolix Combination Therapy Significantly Reduced Menstrual Blood Loss With First Treatment Cycle in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids: Results From the Liberty Phase 3 Program. *Fertility and Sterility*, 114(3), e85

AUTOR | KONTAKT

Prof. Dr. med. Matthias Korell

Chefarzt der Frauenklinik im Johanna Etienne-Krankenhaus

Am Hasenberg 42, 41462 Neuss | E-Mail: m.wirtz@ak-neuss.de

Seite -2-

HERAUSGEBER

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie
und Fortpflanzungsmedizin e.V.

Präsident: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

GESCHÄFTSSTELLE

Anne Becker | c/o Softconsult
35041 Marburg | Weißdornweg 17

E-Mail: info@dggef.de