

11/09

Die Information für Ärzte und Apotheker
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

arznei-telegramm®

40. Jahrgang, 6. November 2009

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

a-t 2009; **40**: 97-8

Neu auf dem Markt

NOTFALLKONTRAZEPTIVUM ▼ULIPRISTALAZETAT (ELLAONE)

Als vor knapp zehn Jahren mit DUOFEM ein ausschließlich Levonorgestrel-haltiges Notfallkontrazeptivum auf den Markt kam, hat dies rasch die bis dahin gebräuchliche Ethinylestradiol-Levonorgestrel-Kombination TETRAGYNON (so genanntes YUZPE-Regime) abgelöst. Das Gestagen verhütet in einer großen randomisierten Studie¹ nicht nur Schwangerschaften zuverlässiger, sondern ist auch besser verträglich ([a-t 2000; 31: 83](#)). Inzwischen wird TETRAGYNON nicht mehr angeboten. Die Anwendung von Levonorgestrel wurde im Laufe der Jahre von zweimal 750 µg im Abstand von zwölf Stunden auf einmal 1,5 mg (LEVOGYNON, UNOFEM) umgestellt. Zwischen beiden Regimen findet sich in zwei Studien^{2,3} kein signifikanter Unterschied.

Jetzt kommt mit ▼Ulipristalazetat (ELLAONE) eine "Pille für noch länger danach"⁴ für Frauen ab 18 Jahren auf den Markt. Der Progesteronrezeptormodulator darf bis zu fünf Tage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen werden.⁵ Levonorgestrel ist dagegen nur für bis zu drei Tage nach dem Ereignis zugelassen, was vor allem an Wochenenden problematisch werden kann, da das Gestagen hierzulande - im Gegensatz zu 18 europäischen Ländern, den USA und Kanada⁶ - nach wie vor rezeptpflichtig ist.

EIGENSCHAFTEN: Ulipristalazetat bindet mit hoher Affinität an Progesteronrezeptoren und wirkt dort antagonistisch, aber auch partial agonistisch.⁷ Der schwangerschaftsverhütende Effekt soll hauptsächlich auf einer Hemmung oder Verzögerung des Eisprungs beruhen. Eine Beeinflussung des Endometriums könnte zur Wirkung beitragen.⁵ Ein ähnlicher Wirkmechanismus wird auch für Levonorgestrel vermutet. Ulipristalazetat bindet zudem an Glukokortikoidrezeptoren und hat im Tierversuch antiglukokortikoide Effekte.⁵

Der Progesteronrezeptormodulator steht chemisch dem Antigestagen Mifepriston (MIFEGYNE) nahe und hat sich im Tierversuch als äquipotent beim Abbruch von Schwangerschaften erwiesen. Um einen möglichen Fehlgebrauch als Abortivum zu verhindern, sollen entsprechende Hinweise in Fach- und Gebrauchsinformationen vermieden werden.⁷ Eine bereits bestehende Schwangerschaft muss vor Anwendung

von Ulipristalazetat ausgeschlossen werden,⁵ wobei ein Schwangerschaftstest nicht zwingend erforderlich sein soll.⁸

Dosierung	einmalig 30 mg innerhalb von 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr, bei Erbrechen innerhalb von drei Stunden nach Einnahme Anwendung wiederholen
Verstoffwechslung	überwiegend über CYP 3A4
Halbwertszeit	32 Stunden
Wechselwirkungen	möglicherweise verringerte Plasmakonzentration und herabgesetzte Wirksamkeit von Ulipristalazetat durch starke CYP-3A4-Induktoren (z.B. Phenytoin, Johanniskraut) sowie Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen (z.B. Protonenpumpenhemmer, Antazida), gleichzeitige Anwendung daher nicht empfohlen; möglicherweise erhöhte Plasmakonzentrationen von Ulipristalazetat durch CYP-3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Clarithromycin), klinische Relevanz unbekannt; möglicherweise verminderte kontrazeptive Wirkung von kombinierten hormonellen oder rein gestagenhaltigen Mitteln ⁵

WIRKSAMKEIT: Die wichtigste Zulassungsstudie ist eine offene unkontrollierte und nicht veröffentlichte Untersuchung, in der 1.533 mindestens 18 Jahre alte Frauen (durchschnittlich 24 Jahre) 48 bis 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr 30 mg mikronisiertes Ulipristalazetat einnehmen. Primärer Endpunkt ist der Unterschied zwischen tatsächlicher und geschätzter zu erwartender Schwangerschaftsrate. 29 Frauen (2,2%) werden schwanger, die geschätzte Rate liegt mit 5,6% deutlich höher. Dabei scheint die Schwangerschaftsrate mit zunehmendem Abstand der Einnahme vom Ereignis eher abzunehmen (Tag 3 nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr: 2,3%, Tag 4: 2,1%, Tag 5: 1,3%), parallel dazu wird allerdings auch die Zahl der Teilnehmerinnen immer kleiner, sodass die Ungenauigkeit zunimmt. 16 der 29 Schwangerschaften treten außerhalb des "fertilen Fensters" an Tagen auf, an denen eine Konzeptionswahrscheinlichkeit von 0 angenommen wird.^{7*}

Im europäischen Beurteilungsbericht (EPAR) wird die Schwangerschaftsrate unter Ulipristalazetat indirekt mit der unter Levonorgestrel verglichen: Demnach scheinen unter Ulipristalazetat mehr Frauen schwanger zu werden als bei Einnahme von Levonorgestrel innerhalb von drei Tagen nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr. Die Rate entspricht etwa der unter Levonorgestrel, wenn dieses vier bis fünf Tage nach dem Ereignis eingenommen wird.⁷ Aussagekräftige und beurteilbare direkte Vergleichsstudien liegen nicht vor: Zwar wurden beide in einer Phase-II-Studie verglichen, Ulipristalazetat wurde dort jedoch in höherer Dosis und anderer Zubereitung (50 mg nicht mikronisiert) eingenommen.⁹ Die Äquivalenz zu der jetzt angebotenen Zubereitung (30 mg mikronisiert) ist nicht hinreichend belegt.⁷ Ulipristalazetat ist in dieser Studie Levonorgestrel nicht unterlegen.⁹

Für die ersten beiden Tage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr ist ein Nutzen der jetzt angebotenen Zubereitung nicht hinreichend dokumentiert. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA gibt sich hier mit der Zwischenanalyse einer weiteren Phase-III-Studie zufrieden, die die Anwendung von Ulipristalazetat und Levonorgestrel innerhalb von drei oder fünf Tagen nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr prüft. Primärer Endpunkt ist allerdings nicht der Vergleich mit Levonorgestrel, sondern wiederum der der eingetretenen mit der erwarteten Schwangerschaftsrate. Nichtunterlegenheit gegenüber Levonorgestrel ist eine von neun sekundären Analysen. Nach den vorläufigen Daten soll die Schwangerschaftsrate unter Ulipristalazetat bei Einnahme innerhalb von drei Tagen nach dem Geschlechtsverkehr bei 1,5% und damit signifikant unter der erwarteten Rate liegen.⁷ Auch der Vergleich mit Levonorgestrel soll die "statistischen Kriterien zur Wirksamkeit erfüllen", ohne dass konkrete Zahlen mitgeteilt werden. Da die Power der Zwischenanalyse mit lediglich 57% angegeben wird,⁷ lässt sich unseres Erachtens insbesondere die Nichtunterlegenheit gegenüber Levonorgestrel mit diesen Daten nicht nachweisen.

STÖRWIRKUNGEN: In der abgeschlossenen Phase-III-Studie wird sehr häufig über Kopfschmerz (17,5%), Übelkeit (12,2%) und Bauchschmerz (11,7%) geklagt, häufig auch über Erbrechen (2%). Schwindelgefühl wird laut Fachinformation⁵ ebenfalls häufig beobachtet. In der einzigen veröffentlichten Vergleichsstudie mit Levonorgestrel⁹ unterscheiden sich die - insgesamt höheren - Störwirkungsraten zwischen beiden nicht, abgesehen von der unter Ulipristalazetat häufiger vorkommenden Übelkeit (29% versus 24%).

In frühen Studien, in denen zumindest zum Teil routinemäßig Ultraschallkontrollen des Unterbauchs durchgeführt wurden, sind Ovarialzysten aufgefallen, die sich nicht immer spontan zurückgebildet haben. Bei einer Frau musste deswegen eine Ovariektomie durchgeführt werden, bei einer weiteren wurde ebenfalls ein chirurgischer Eingriff nach Zystenruptur erforderlich.⁷ In der Phase-III-Studie gab es "leider"⁷ keine Ultraschallkontrollen.

Sehr begrenzt sind die Daten zum Einfluss von Ulipristalazetat auf bestehende Schwangerschaften. Von den 29 schwanger gewordenen Frauen der Phase-III-Studie haben sich 16 für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden, bei 6 kam es zum Spontanabort, 6 sind in der Nachbeobachtung verloren gegangen, und eine Frau hat ein gesundes Kind geboren.⁷ Im Tierversuch wirkt Ulipristalazetat embryolethal bei Ratten, Kaninchen und Affen. Die Sicherheit in Bezug auf menschliche Embryonen ist nicht bekannt. Bei Dosierungen, die ausreichend niedrig für eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft waren, wurden in den tierexperimentellen Studien keine teratogenen Wirkungen beobachtet.⁵

KOSTEN: Die postkoitale Schwangerschaftsverhütung kostet mit Ulipristalazetat (ELLAONE; einmalig 30 mg) 35 € und damit etwa doppelt so viel wie mit Levonorgestrel (einmalig 1,5 mg; UNOFEM 17 €, LEVOGYNON 18 €).

ULIPRISTALAZETAT IM KOSTENVERGLEICH (€)				OP/Anwend.*
Ulipristalazetat	ELLAONE	HRA Pharma	1 Tbl. zu 30 mg	35,30
Levonorgestrel	LEVOGYNON	Bayer Schering	2 Tbl. zu 0,75 mg	17,79
	UNOFEM	Hexal	1 Tbl. zu 1,5 mg	16,85

* 30 mg Ulipristalazetat bzw. 1,5 mg Levonorgestrel

■ **Das neue Notfallkontrazeptivum ▼Ulipristalazetat (ELLAONE) darf bis zu fünf Tage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen werden und damit zwei Tage länger als Levonorgestrel (UNOFEM u.a.).**

■ **In der einzigen abgeschlossenen Phase-III-Studie werden 2,2% der Frauen schwanger, die den neuen Progesteronrezeptormodulator drei bis fünf Tage nach dem Ereignis eingenommen haben. Daten, die eine Anwendung an den ersten beiden Tagen nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr einschließen, liegen für die jetzt angebotene Zubereitung nur als Zwischenauswertung einer laufenden Studie vor. Bei unter 18-Jährigen ist Ulipristalazetat nicht geprüft.**

■ **Ob die Neuerung Schwangerschaften ebenso gut verhütet wie Levonorgestrel, lässt sich derzeit nicht beurteilen, da in der einzigen abgeschlossenen Vergleichsstudie eine andere, höher dosierte Zubereitung geprüft wurde als die jetzt angebotene. Die in der Zwischenanalyse der laufenden Studie errechnete Nichtunterlegenheit bleibt aufgrund einer sehr niedrigen Power ohne Aussagekraft.**

■ **Verträglichkeitsvorteile sind für Ulipristalazetat nicht belegt. Daten zum Einfluss auf bestehende Schwangerschaften gibt es praktisch nicht.**

■ **Mittel der Wahl zur postkoitalen Empfängnisverhütung bleibt hochdosiertes Levonorgestrel, das unseres Erachtens auch hierzulande endlich rezeptfrei erhältlich sein sollte, um eine rasche Einnahme zu ermöglichen. Die Anwendung von Ulipristalazetat an Tag 4 oder 5 nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr, für die Levonorgestrel nicht zugelassen ist, ist gegen die unzureichenden Sicherheitsdaten abzuwägen. Bei einer Entscheidung für den Progesteronrezeptormodulator raten wir, zuvor einen Schwangerschaftstest durchzuführen.**

(R = randomisierte Studie)

R 1 Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation: Lancet 1998; 352: 428-33

R 2 VON HERTZEN, H. et al.: Lancet 2002; 360: 1803-10

R 3 AROWOJOLU, A.O. et al.: Contraception 2002; 66: 269-73

4 BRÜNING, A.: Berliner Ztg. vom 30. Sept. 2009, Seite 15

5 HRA Pharma: Fachinformation ELLAONE, Stand Okt. 2009

6 Pro Familia: Pressemitteilung vom 1. Okt. 2009

7 EMEA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) ELLAONE, Stand Juni 2009
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ellaone/ellaone.htm>

8 HRA Pharma: E-Mail vom 23. Okt. 2009

R 9 CREININ, M.D. et al.: Obstet. Gynecol. 2006; 108: 1089-97

* Bei dem verwendeten wie auch bei anderen gängigen Verfahren zur Abschätzung des Risikos, an einem bestimmten Tag schwanger zu werden, wird anhand der üblichen Zykluslänge der Tag des Eisprungs geschätzt und für jeden Tag eine bestimmte Wahrscheinlichkeit errechnet. Voraussetzung dafür ist ein regelmäßiger Zyklus. In Leitlinien gelten als "fertiles Fenster" die fünf Tage vor der Ovulation und der Ovulationstag selbst. Alle Verfahren sind jedoch unsicher, und letztlich ist eine Konzeption zu keinem Zeitpunkt sicher auszuschließen.⁷

© 2009 arznei-telegramm