

**WICHTIGE KUNDENINFORMATION zu ETHICON Morcellations Geräten
Produktcodes MX0100, MX0200, MX0100R, MX0200R, MD0100, MD0100C,
MD0200, MD0200C, P-MX20A und P-MX20B**

06. Mai, 2014

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bitte leiten Sie diese Information innerhalb Ihrer Abteilung an alle Mitarbeiter weiter, die mit dem ETHICON Morcellator Gerät arbeiten

Unsere oberste Priorität bei Ethicon gilt unseren Kunden und Patienten. Wir sind verpflichtet, die sichere und effektive Verwendung unserer Produkte zu gewährleisten.

Aus diesem Grunde möchten wir Sie davon in Kenntnis setzen, dass die amerikanische FDA am 17. April 2014 eine sicherheitsrelevante Kundeninformation herausgegeben hat, die sich auf die laparoskopische Uterusmorcellation bei Hysterektomie und Myomektomie bezieht. Mit dieser sicherheitsrelevanten Meldung informiert die FDA Angehörige des Gesundheitswesens und Patientinnen darüber, dass:

„die laparoskopische Morcellation das Risiko birgt, unentdecktes kanzeröses Gewebe, insbesondere Sarkome der Gebärmutter, über den Uterus hinaus zu verbreiten, wenn sie bei Patientinnen mit uterinen Myomen zur Hysterektomie oder Myomektomie angewendet wird. Angehörige des Gesundheitswesens und Patientinnen sollten bei symptomatischen Uterusmyomen sorgfältig alternative Behandlungsmethoden erwägen. Basierend auf den momentan verfügbaren Informationen, rät die FDA von der laparoskopischen Uterusmorcellation während Hysterektomie oder Myomektomie bei Myomen der Gebärmutter ab.“

Basierend auf dieser sicherheitsrelevanten Empfehlung der FDA und auch um internen Untersuchungen von Ethicon nachzukommen, hat Ethicon sich dazu entschlossen, die globale Vermarktung d.h. den Verkauf, den Vertrieb und die Bewerbung der Morcellex-Produkte auszusetzen, bis die Rolle der Morcellation bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen sowohl durch die FDA als auch durch die medizinischen Fachgesellschaften weiter aufgeklärt worden ist.

Die sicherheitsrelevante Information der FDA vom 17. April 2014 kann auf der FDA-Website gefunden werden:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm>

Dies ist **KEIN** Produktrückruf **und auch keine Produkteinstellung**. Dieses Schreiben dient der Verdeutlichung der sicherheitsrelevanten Information der FDA vom 17. April 2014. Die FDA ist von diesem Schreiben in Kenntnis gesetzt worden.

Gebärmuttermyome sog. Leiomyome gehören zu einem der häufigsten Tumore bei Frauen. Im Alter von 50 Jahren haben 70 bis 80% aller Frauen mindestens eines dieser Leiomyome; schwerwiegende Symptome entwickeln sich bei 15 bis 30% dieser Frauen (vgl. Bulun E. 2013).

Wie von der FDA in ihrer sicherheitsrelevanten Information betont wird, entschließen sich viele Frauen, sich einer laparoskopischen Hysterektomie oder Myomektomie zu unterziehen, da diese Prozeduren mit Vorteilen wie einer kürzeren postoperativen Erholungszeit und einem verminderten Infektionsrisiko im Vergleich zu abdominalen Hysterektomien oder Myomektomien verbunden sind. Viele dieser laparoskopischen Prozeduren sind durch die Verfügbarkeit von Morcellationsprodukten erst möglich geworden. In den USA werden jährlich etwa 200.000 Hysterektomien, 30.000 Myomektomien und Tausende von selektiven Arteria-uterina-Embolisationen und Prozeduren mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall durchgeführt, um Uterusmyome zu entfernen oder zu zerstören (vgl. Wu JM. Et al. AJOG 2007). Einige dieser Prozeduren werden laparoskopisch mithilfe von Morcellatoren durchgeführt. Diese Zerstückelung birgt aber das Risiko, kanzeröses Gewebe außerhalb der Gebärmutter zu verbreiten. Bei Ethicon Morcellatoren gab es daher schon immer Warnhinweise in Bezug auf die Verwendung des Morcellators bei bösartigem oder verdächtigem Gewebe, hinsichtlich der Verbreitung von kanzerogenem Gewebe. Mehrere Studien haben gezeigt, welche Auswirkung Gewebemorcellation bei Patientinnen haben kann, bei denen postoperativ unerwarteterweise in der Histologie maligne Zellen gefunden worden sind. Perri T. et al., Park JY. et al. und Oduyebo T. et al. beschreiben einen nachteiligen Effekt, während Morice P. et al. keinen Unterschied in krankheitsfreien oder Überlebensraten insgesamt feststellte (vgl. Perri T 2009, Park JY. 2011, Oduyebo T. 2014, Morice P. 2003).

Das uterine Leiomyosarkom ist eine seltene aber hochmaligne Erkrankung, die etwa 1,5% aller bösartigen Gebärmuttertumoren und 30% der uterinen Sarkome ausmacht. Die totale chirurgische Exzision des nicht-metastasierten Leiomyosarkoms ist die einzige etablierte Behandlungsmethode mit kurativem Ansatz. Obwohl dieser spezielle bösartige Gebärmuttertumor selten ist, gibt es große Unterschiede in den Statistiken, bezüglich der Anzahl Frauen, die sich chirurgisch behandeln lassen wollen und die potentiell gefährdet sein könnten. Je nach Quelle und nach Interpretation der aktuellen Literatur variiert die Anzahl sehr stark (siehe Tabelle). Kho K. und Nezhad C. stellten kürzlich bei der Auswertung der Risiken von Gebärmutter-Morcellation fest, dass "pooling the data for a single risk estimate is complex and prone to error given the heterogeneity of the data, including the populations examined, and likelihood of publication bias" [vgl. Kho KA. 2014].

Die sicherheitsrelevante Information der FDA zitiert die Liste der unten aufgeführten Studien und errechnete, dass die Rate von Leiomyosarkomen bei Patientinnen, die sich einer Hysterektomie oder Myomektomie wegen Gebärmuttermyomen unterziehen, bei **1:498** läge und die Rate für unvermutetes Uterussarkom bei **1:352**.

Author	Year published	Review period	No Patients	Uterine sarcoma N (%)	Leiomyosarcoma N (%)
Leibsohn et al.	1990	1983 – 1988	1429	7 (0.49)	7 (0.49)
Reiter et al.	1992	1986 - 1989	104	0	0
Parker et al.	1994	1988 – 1992	1332	3 (0.23)	1 (0.08)
Takamizawa et al.	1999	1983 – 1997	923	2 (0.22)	1 (0.11)
Sinha et al.	2008	1998 - 2005	505	2 (0.4)	2 (0.4)
Kamikabeya et al.	2010	1987 - 2008	1364	2 (0.15)	1 (0.07)
Rowland et al.	2011	2006 - 2011	1115	5 (0.45)	3 (0.27)
Leung et al.	2012	1996 – 2005	1297	3 (0.23)	3 (0.23)
Seidman et al.	2012	2005 – 2010	1091	2 (0.18)	1 (0.09)
Total			9160	26 (0.28)	19 (0.21)

Im Vergleich zu anderen gynäkologischen bösartigen Tumoren wie z. B. dem Endometriumkarzinom, ist es äußerst schwierig ein Leiomyosarkom präoperativ zu diagnostizieren [AAGL (American Association of Gynecologic Laparoscopists) Member Update: Disseminated Leiomyosarcoma with Power Morcellation- Update #2]

Wie bereits am Anfang dieses Briefes erwähnt, gab die FDA am 17. April 2014 eine sicherheitsrelevante Meldung heraus, in der von der Verwendung von laparoskopischer Morcellation bei Hysterektomie und Myomektomie wegen Uterusmyomen abgeraten wird. In der Bemühung, diesem Problem auf den Grund zu gehen und um Informationen für die korrekte Verwendung von Morcellatoren bereitzustellen, wird die FDA ein öffentliches Treffen des Obstetrics and Gynecological Medical Device Advisory Committees einberufen.

Als Hersteller von Medizinprodukten für Gewebemorcellation möchten wir ebenfalls die Angehörigen des Gesundheitswesens über die sichere und effektive Verwendung unserer Produkte informieren. Patientinnen und Ärzte sollten Risiken und Vorteile von Alternativen bei allen Operationsverfahren diskutieren, um der Patientin eine informierte und freiwillige Entscheidung zum Annehmen oder Ablehnen einer medizinischen Maßnahme zu ermöglichen [ACOG Committee Opinion 439 Informed Consent]. Bis vor kurzem wurden Frauen hinsichtlich des Risikos von malignem Gewebe in ihrem Uterusmyom dahingehend aufgeklärt, dass die Rate **1:10.000** betrüge (vgl. Hampton T. 2014). Diese Rate steht momentan zur Debatte.

Wir stimmen der Meinung der FDA zu, dass der Behandlungs-Algorithmus einer Patientin mit symptomatischen Uterusmyomen im Licht der obigen Ausführungen eine Neubewertung erfordert. Die präoperativen Untersuchungsmethoden zur Beurteilung des Malignitätsrisikos könnten möglicherweise verbessert werden. Eine Richtlinie, welche Untersuchungen bei Patientinnen, bei denen eine uterine Morcellation vorgesehen ist, durchzuführen seien, wurde von Hagemann IS. et al. vorgeschlagen und beinhaltet einen Pap-Test, eine endometriale Biopsie und eine MRT- oder Ultraschalluntersuchung des Beckens (vgl. Hagemann IS. 2011). Goto A. et al. hat als einer von mehreren Autoren die Rolle einer möglichen MRT-Voruntersuchung beschrieben (vgl. Goto A. 2002).

Naturgemäß sind alle erhobenen epidemiologischen Daten retrospektiv und teilweise zurückreichend bis 1983, weshalb aktuelle Daten von einem prospektiven Register die aktuelle Inzidenz bei der greifbaren Subpopulation deutlich machen könnten. Die AAGL stellte in ihrem 2. Mitglieder-Update vom 25. März 2014 fest:” Mit Hilfe des Consortium of Advanced Research können klinische Fragen im Zusammenhang mit Inzidenz der Erkrankung und präoperativer Diagnosestellung adressiert werden.”

Die Bewertung des Behandlungs-Algorithmus muss auch die Bewertung der optimal sicheren Verwendung der Morcellationsprodukte für diese Prozeduren beinhalten, inklusive Vorbeugungsmaßnahmen wie Bergebeuteln oder anderen geschlossenen Systemen, die die Verbreitung von bösartigem Gewebe verhindern oder reduzieren, sowie angemessener perioperativer Handhabung des Gewebes und Spülung.

Wir haben uns entschlossen, die Vermarktung unserer Morcellations-Produkte auszusetzen, bis ihre Rolle in einer aktualisierten Behandlungs-Leitlinie für Patientinnen mit symptomatischer Uterusmyomatose neu definiert worden ist. Wir bleiben der Verbesserung von Behandlungsoptionen von Frauen verpflichtet und werden weiterhin Erkenntnisse sammeln, um die Risiken zu erfassen und zu reduzieren, die mit der Morcellation verbunden sind. Außerdem werden wir den Leitlinien folgen, die demnächst von den chirurgischen Fachgesellschaften und Behörden veröffentlicht werden, um den sicheren und effektiven Einsatz unserer Produkte zu optimieren.

Bitte leiten Sie diese Information innerhalb Ihrer Abteilung an alle Mitarbeiter weiter die mit dem ETHICON Morcellator Gerät arbeiten.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren zuständigen Medizinproduktberater oder an unseren Kundendienst unter der Nummer 0800 267 34 72 (kostenfrei).

Wir bedanken uns bei Ihnen für Ihr Verständnis und Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen,

Ethicon, Inc.

Referenzen:

- Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1344-55.
- Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United States, 2003. *Obstet Gynecol* 2007;110:1091-5.
- Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Feb;19(2):257-60.
- Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Ann Surg Oncol.* 2011 Nov;18(12):3453-61.
- Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE, Seidman MA, Hinchcliff E, George S, Quade B, Nucci MR, Del Carmen MG, Muto MG. The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2014 Feb;132(2):360-5.
- Morice P, Rodriguez A, Rey A, Pautier P, Atallah D, Genestie C, Pomel C, Lhommé C, Haie-Meder C, Du villard P, Castaigne D. Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3-4):237-40.
- Kho KA, Nezhat CH. Evaluating the risks of electric uterine morcellation. *JAMA.* 2014 Mar 5;311(9):905-6.
- Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(4):968-974.
- Reiter RC, Wagner PL, Gambone JC. Routine hysterectomy for larger asymptomatic uterine leiomyomata – a reappraisal. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):481-4.
- Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):414-8. 4
- Takamizawa S, Minakami H, Usui R, Noguchi S, Ohwada M, Suzuki M, et al. Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(3):193-6.
- Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(3):292-300.
- Kamikabeya TS, Etchebehere RM, Nomellini RS, Murta EF. Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital. *European journal of gynaecological oncology.* 2010;31(6):651-3.
- Rowland M, Lesnock J, Edwards R, Richard S, Zorn K, Sukumvanich P, et al. Occult uterine cancer in patients undergoing laparoscopic hysterectomy with morcellation. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):S29.
- Leung F, Terzibackian JJ. Re “The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma”. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):172-173
- Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms. *PLoS One.* 2012;7(11):e50058.
- Hampton T. Critics of fibroid removal procedure question risks it may pose for women with undetected uterine cancer. *JAMA.* 2014 Mar 5;311(9):891-3.
- Hagemann IS, Hagemann AR, LiVolsi VA, Montone KT, Chu CS. Risk of occult malignancy in morcellated hysterectomy: a case series. *Int J Gynecol Pathol.* 2011 Sep;30(5):476-83.
- Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2002 Jul-Aug;12(4):354-61.