

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Ulipristalacetat bei symptomatischem Uterus myomatosus und bei myombedingter Hypermenorrhoe. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF und des BVF

Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P
Egarter C, Harlfinger W, König K, Matzko M, Mueck AO
Roemer T, Schollmeyer T, Sinn HP, Strowitzki T
Tinneberg HR, Wallwiener M, DeWilde RL
J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2012; 9 (2), 106-126

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Ulipristalacetat bei symptomatischem Uterus myomatosus und bei myombedingter Hypermenorrhoe

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V.

T. Rabe (federführend)¹ unter Mitarbeit des Arbeitskreises „Medikamentöse Myomtherapie und Hypermenorrhoe“ (in alphabetischer Reihenfolge): H.-J. Ahrendt², C. Albring³, J. Bitzer⁴, P. Bouchard⁵, U. Cirkel⁶, C. Egarter⁷, W. Harlfinger³, K. König⁸, M. Matzko⁹, A. O. Mueck¹⁰, T. Roemer¹¹, T. Schollmeyer¹², H. P. Sinn¹³, T. Strowitzki¹, H.-R. Tinneberg¹⁴, M. Wallwiener¹, R. L. De Wilde¹⁵

In Europa leiden ca. 24 Millionen Frauen, in Nordamerika mehr als 20 Millionen Frauen im Alter von 35–55 Jahren an Uterusmyomen; dies sind 40 % aller Frauen dieser Altersgruppe. Myome zeichnen sich durch ausgesprochen starke uterine Blutungen, Anämie, Schmerzen und Infertilität aus. Hierdurch wird die Lebensqualität vieler Frauen in hohem Maße beeinträchtigt und dies führt in vielen Fällen zur Hysterektomie. Bisher gab es kein wirksames und gut verträgliches Arzneimittel. Die einzigen zugelassenen Medikamente zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen sind GnRH-Agonisten, deren Verwendung aufgrund der starken Nebenwirkungen relativ eingeschränkt ist, da der resultierende tiefe Östrogenspiegel Hitzewallungen, Depressionen, Stimmungsschwankungen, Libidoverlust, Vaginitis und einen Verlust der Knochenmineraldichte verursacht. Da das Myomwachstum progesteronabhängig ist, haben sich Progesteron-Rezeptor-Modulatoren bei Pilotstudien als wirksam erwiesen. Zwei randomisierte Doppelblindstudien haben die Wirksamkeit des Progesteron-Rezeptor-Modulators Ulipristalacetat zur präoperativen Behandlung von Uterusmyomen und zur Kontrolle einer begleitenden Hypermenorrhoe gezeigt. Nennenswerte Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 5 bzw. 10 mg UPA über 3 Monate sind nicht aufgetreten. Ein Sistieren der Hypermenorrhoe wurde bereits nach 7 Tagen beobachtet, eine Volumenreduktion der Uterusmyome um 40 % innerhalb von 3 Monaten war auch noch 6 Monate nach Absetzen der Präparate nachweisbar. Wesentliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Ein Präparat in einer Dosierung von 5 mg Ulipristalacetat steht als Esmya® seit März 2012 zur präoperativen Behandlung von Leiomyomen zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Leiomyome, Uterus myomatosus, Hypermenorrhoe, Therapieoptionen, Ulipristalacetat, GnRH-Analoga, Steroidhormone

Ulipristal Acetate in Patients with Symptomatic Uterine Leiomyoma and Menorrhagia. Approximately 24 million European and more than 20 million North American women between the ages of 35 and 55 are suffering from uterine fibroids, i.e. 40% of all women in this age group are affected. The symptoms are excessive uterine bleeding, anemia, pain and infertility. Many women find their quality of life severely compromised, and this leads to hysterectomy in many cases. So far there has been no effective and well-tolerated drug. The only approved drugs for the treatment of symptomatic uterine fibroids are GnRH agonists, but their use is relatively limited because of severe side effects due to the resulting low levels of estrogen causing hot flushes, depression, mood swings, loss of libido, vaginitis and loss of bone mineral density. As fibroid growth is dependent on progesterone, progesterone receptor modulators have proven effective in pilot studies. Two randomised double-blind studies have shown the effectiveness of the progesterone receptor modulator ulipristal acetate in the preoperative treatment of leiomyomas and the control of concomitant menorrhagia. No significant side effects have occurred under a dosage of 5 and 10 mg UPA over 3 months. A cessation of menorrhagia was observed after only 7 days, and a volume reduction of the uterine fibroids by 40% was achieved within 3 months and seemed to persist even 6 months after discontinuing the drug. No significant side effects were observed. A preparation with a dosage of 5 mg ulipristal acetate is available as Esmya® from the spring of 2012 for the preoperative treatment of leiomyomas. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (2): 106–26.**

Key words: leiomyomas, uterine fibroids, menorrhagia, treatment options, ulipristal acetate, GnRH analogues, steroid hormones

■ Einleitung

Uterine Myome stellen benigne monoklonale Tumoren des Beckens bei Frauen mit einer geschätzten kumulativen Inzidenz im Alter von 50 Jahren oder älter mit über 70 % (inklusive kleiner Myome) [1] und sind damit die führende

Indikation für eine Hysterektomie in den USA [2].

Die Prävalenz, ausgehend von klinischen Populationen reicht dabei von 20–77 % [3–5]. Dabei nimmt die Prävalenz mit dem Alter bis zum Eintritt der Menopause zu [3]. Die Prävalenz auf Lebenszeit wird da-

bei in verschiedenen Publikationen auf zwischen 25 und 50 % geschätzt [6]. In einer Untersuchung wurden nach Hysterektomie in der pathologischen Aufarbeitung Myome in 77 % der Fälle diagnostiziert [5].

Eine Schätzung der Inzidenz der Frauen mit Myomen in den USA liegt bei 35 Mil-

Alle Links zuletzt gesehen am 20.3.2012.

Eingegangen: 13. März 2012; akzeptiert: 19. März 2012

Aus der ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, der ²Praxis für Frauenheilkunde, Magdeburg, dem ³Berufsverband der Frauenärzte e.V., dem ⁴Universitätsklinikum Basel, Frauenklinik, dem ⁵Service d'Endocrinologie, Hôpital Sainte Antoine, Paris, der ⁶Frauenklinik, Klinikum Minden, der ⁷Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien, aus ⁸Steinbach/Ts, der ⁹Abteilung für Radiologie, Klinikum Dachau, dem ¹⁰Zentrum für Frauenheilkunde, Universitätsklinik Tübingen, dem ¹¹Evangelischen Krankenhaus Köln-Weyertal gGmbH, der ¹²Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kiel, dem ¹³Pathologischen Institut Heidelberg, dem ¹⁴Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, und der ¹⁵Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Gynäkologische Onkologie, Oldenburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Thomas Rabe, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Univ.-Frauenklinik, Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

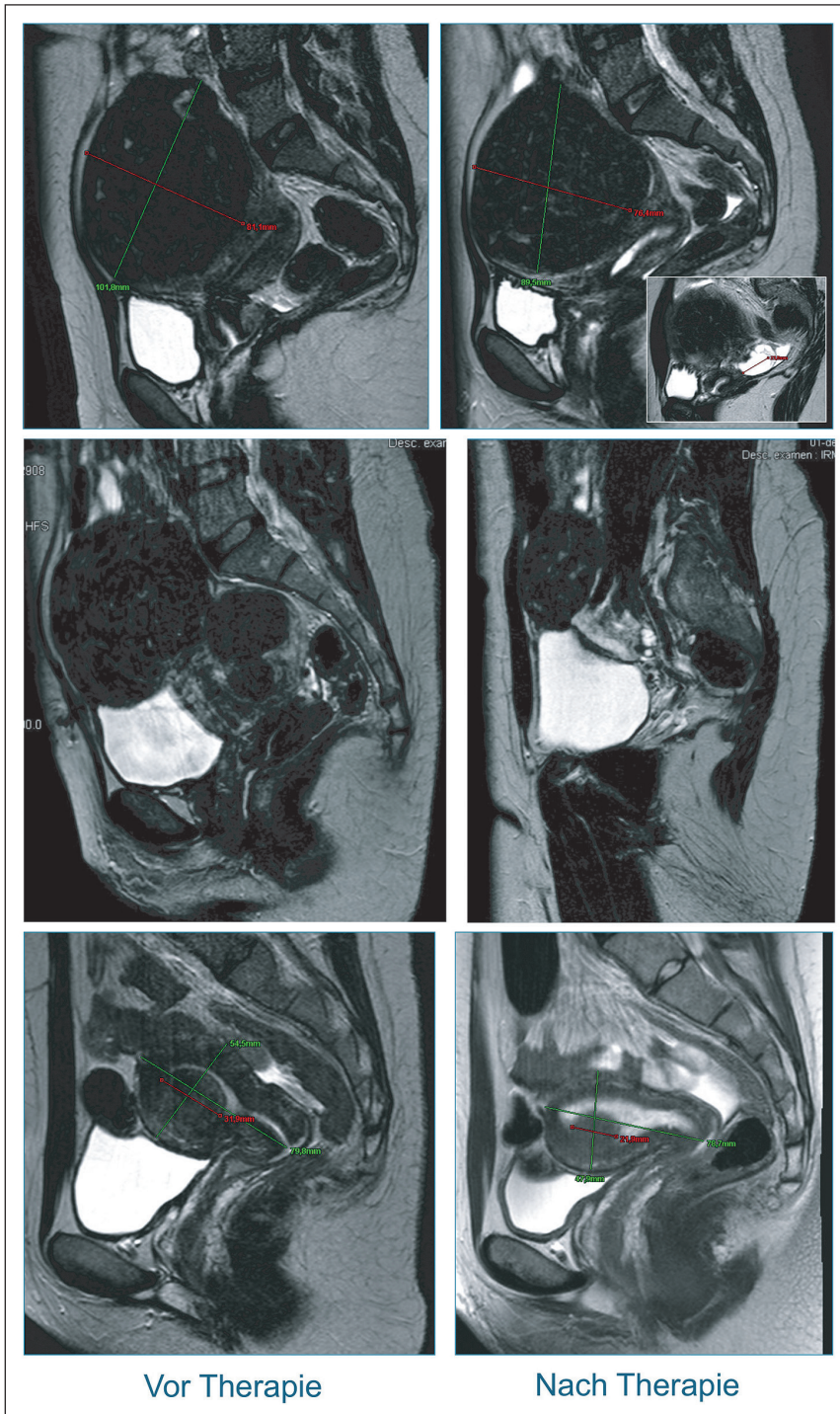


Abbildung 1: PEARL-1-Studie zur Anwendung von Ulipristalacetat bei Frauen mit Uterus myomatosus und anämischer Hypermenorrhoe. Darstellung der Myomverkleinerung unter Ulipristalacetat an 3 Beispielen anhand der MRT-Befunde vor und nach Therapie. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Jacques Donnez, Brüssel.

lionen, von denen aufgrund der Asymptomatik bei weniger als der Hälfte die Diagnose gestellt wird [7–9]. Ungefähr ein Drittel der Patientinnen mit diagnostizierten Myomen ließ konsekutiv einen operativen Eingriff durchführen [10] (Abb. 1).

Die Prävalenz der Myome hängt dabei ebenfalls von der ethnischen Gruppenzugehörigkeit ab. Inzidenzraten für his-

panische oder asiatische Bevölkerungspopulationen in den USA sind mit der Inzidenz kaukasischer Frauen vergleichbar [3]. In der Literatur wird bei farbigen Frauen durchweg ein mindestens 2-fach erhöhtes Risiko für Myome festgestellt [5, 11, 12].

Diese Ergebnisse könnten teilweise durch andere Faktoren wie BMI und

Diabetes verzerrt sein, oder dadurch bedingt, dass farbige Frauen früher klinisch symptomatisch werden [12]. Nach entsprechender Adjustierung der Inzidenz für Parität und BMI sinkt die Inzidenz von 2,9 auf 2,7 [1].

Schwarzafrikanische Frauen werden in der Regel mindestens 4 Jahre früher klinisch apparent als kaukasische Frauen – der Gipfel liegt zwischen 30 und 50 Jahren [13, 14]. Darüber hinaus sind die Symptome verstärkt ausgeprägt, was die konsekutive Hysterektomie-Rate erklärt (38/10.000 vs. 16/10.000 Frauen) [15].

Lokalisation von Myomen

Der Großteil aller Myome sind im Corpus uteri und nur 8 % in der Cervix uteri lokalisiert. Die Hälfte der Myome hat einen intramuralen, 35 % einen subserösen, 5 % einen submukösen und 2 % einen intraligamentären Sitz [16].

Die Indikation zur Therapie stellt maßgeblich die klinische Symptomatik und Faktoren wie Größenprogredienz, Nekrose, Infekt oder eine Torsion dar. Bei Wunsch nach definitiver Sanierung und abgeschlossener Familienplanung ist bei entsprechender Symptomatik die Hysterektomie der Goldstandard, die mit subjektiv hoher Zufriedenheit der Patientinnen einhergeht [17]. Prinzipiell ist die Myomenukleation im Vergleich mit längeren Operationszeiten, höherem Blutverlust und einem Risiko für ein Rezidiv der Myome in 1 von 5 Fällen verbunden [18].

Histopathologie

Uterine Leiomyome stellen benigne mesenchymale, glattmuskulär differenzierte Tumoren mit wechselnd ausgeprägtem fibrösem Stroma dar, die am häufigsten im Corpus uteri, seltener auch in der Cervix uteri oder den uterinen Ligamenten auftreten und generell einen monoklonalen Ursprung aufweisen. Sichere klinische bzw. bildgebende Kriterien der Malignität eines uterinen Leiomyoms gibt es nicht, die meisten Leiomyosarkome des Corpus uteri werden als pathologischer Zufallsbefund diagnostiziert. Ein Malignitätsverdacht ergibt sich bei großen und rasch wachsenden Leiomyomen nach der Menopause oder eine Größenzunahme unter einer Therapie mit GnRH-Agonisten. Knoten mit einer Größe von < 5 cm haben ein geringes Malignitätsrisiko und bei einer Größe

von < 3 cm ist eine Metastasierung nicht beschrieben [19]. Das uterine Leiomyosarkom geht in einem Teil der Fälle aus einem benignen uterinen Leiomyom hervor oder kann *de novo* entstehen [20]. Im Gegensatz zu benignen uterinen Leiomyomen sind uterine Leiomyosarkome sehr selten und betreffen nur ca. 1 % aller Malignome des Corpus uteri [21], die Inzidenz wird mit 0,64/100.000 Frauen p. a. angegeben [22]. Das Alter der Patientin mit Leiomyosarkom liegt durchschnittlich 10 Jahre über dem einer Patientin mit Leiomyomen, das Erkrankungsalter beim Leiomyosarkom liegt meist über 40 Jahren. Tumoren, die einige, aber nicht alle Eigenschaften eines uterinen Leiomyosarkoms aufweisen, werden als STUMP („smooth muscle tumors of unknown malignant potential“) bezeichnet [23].

Pathogenese

In einer Übersichtsarbeit von Laughlin et al. [24] wird herausgestellt, dass Stoffwechsel, Diät, Stress und Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entstehung von Myomen spielen.

Obwohl die Ursachen von Uterusmyomen unklar sind, nimmt man an, dass das Myomwachstum durch Östrogene, Progesteron und Wachstumsfaktoren, wie z. B. „insulin-like growth factor“ und „transforming growth factor- β “, stimuliert wird [25–28]. Myome treten nach der Menarche auf [29] und ihre Häufigkeit nimmt nach der Menopause ab [30, 31]. Basierend auf diesen Beobachtungen, sollten die erhöhten Hormonspiegel in der Schwangerschaft das Myomwachstum fördern. Allerdings ist das Risiko von Myomen um 20–50 % niedriger bei Frauen, die entbunden haben, im Vergleich zu Nulliparae und das Risiko scheint mit zunehmender Parität abzunehmen [31–34]. Diese umgekehrte Korrelation zwischen Parität und dem Auftreten von Myomen steht in Zusammenhang mit einer erhöhten Blutgerinnung und einer hieraus resultierenden transienten Ischämie unter der Geburt [35].

Prävalenzstudien mittels sonographischer Diagnostik zeigen, dass das Wachstum der Leiomyome im jungen Alter beginnt und bis zur Menopause in allen Populationen zunimmt [36, 37].

Okolo [38] befasst sich in einer Übersichtsarbeit mit der Inzidenz, der Ätiolo-

gie und Epidemiologie von Leiomyomen und kommt zu folgenden Schlüssen: Die wichtigsten Regulatoren für das Wachstum von Myomen sind ovarielle Steroide, sowohl Östrogene und Gestagene, Wachstumsfaktoren und Angiogenesefaktoren, und der Prozess der Apoptose. Risikofaktoren sind: Ethnische Zugehörigkeit zur schwarzafrikanischen Bevölkerung, Vererbung, Nulliparität, Übergewicht, PCO-Syndrom, Diabetes und Bluthochdruck. Es gibt Anzeichen dafür, dass familiäre Veranlagung für Myome mit einem typischen Muster an klinischen und molekularen Eigenschaften verknüpft ist im Vergleich zu Familien ohne diese Prävalenz. In diesem Zusammenhang soll eine somatische Mutation des MED12-Gens eine wichtige Rolle spielen [39, 40].

Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Leiomyomen und hormonalen Kontrazeptiva ist nicht bekannt. Dennoch konnte für die älteren kombinierten hormonalen Kontrazeptiva in den 1980er-Jahren in der Studie der Oxford Family Planning Association [31] eine 30%-Reduktion von Myomen gezeigt werden. Dies wurde später – wenn auch nicht von allen – beispielsweise in einer großen Fall/Kontroll-Studie mit einer 50%igen Risikoreduktion bestätigt [41].

Begleitsymptome bei Leiomyomen

Obwohl Myome nur in etwa 0,5 % der gemeldeten Fälle bösartig sind [42, 43], sind sie die Hauptursache für eine Hysterektomie in den USA [15, 44]. Uterusmyome sind oft mit einem Kräfteverlust verbunden, der zum Verlust der Arbeit führen kann und an der Erhöhung der individuellen und gesellschaftlichen Krankheitskosten beiträgt [45]. Zu den typischen myombedingten Beschwerden zählen die Menorrhagie, Anämie, Druckgefühl im kleinen Becken und/oder Schmerzen, Spannungsgefühl im Bereich des Abdomen, Pollakisurie, Konstipation, und in seltenen Fällen Fehlgeburten oder Unfruchtbarkeit [14, 46].

Psychologische Aspekte von Leiomyomen

Da viele Frauen mit der plötzlichen Diagnose Myome überfordert sind, bestehen jedoch z. T. unbestimmte Ängste in Bezug auf folgende Fragen [47]:

1. Risiko einer Malignität

2. Notwendigkeit einer Hysterektomie
3. Einfluss von Myomen auf die Fruchtbarkeit und den Schwangerschaftsverlauf
4. Werden die Myome weiter wachsen und wenn ja, wie kann man das Wachstum stoppen?
5. Welche Probleme können auftreten, wenn man zuwartet?

Operative Therapieoptionen zur Behandlung von Uterusmyomen

Die derzeitigen Behandlungsstrategien bestehen in erster Linie aus **chirurgischen** und **radiologischen** Verfahren. Die Möglichkeiten für eine effektive lang anhaltende **medikamentöse** Therapie waren bisher beschränkt [48–55] (Tab. 1).

Die Hysterektomie ist auch heute noch weltweit die häufigste therapeutische Konsequenz bei symptomatischen Myomen. Im Jahr 2000 wurden in Deutschland 94.067 Hysterektomien mit der Diagnose Myome des Uterus verschlüsselt. Das ist die 13. Stelle der Krankenhaus-Diagnosen [56].

Im vergangenen Jahrzehnt hat sich die Möglichkeit der Behandlung, insbesondere der Myome mit schwerer Symptomatik, erweitert: laparoskopisches Operieren, suprazervikale Hysterektomie, Myom-Enukleation, Myomembolisation u. a. Aber nicht nur die operativen Verfahren sind erweitert und verfeinert worden, sondern auch die medikamentösen Therapien. Durch die breite Anwendung hormonaler Kontrazeptiva mit verschiedenen Dosierungen, unterschiedlichen Gestagenen und verschiedenen Einnahmerhythmen (21 + 7 Tage, 24 + 4 Tage, 26 + 2 Tage, Langzyklus) sind viele Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen symptomfrei. GnRH-Analoga fanden ihre Indikation insbesondere bei der Kinderwunsch-Patientin mit submukösen Myomen. Die Möglichkeit der Anwendung des selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulators Ulipristalacetat, der innerhalb von wenigen Tagen zu einer Amenorrhoe und zu einer Verkleinerung der Myome führt, erweitert das Spektrum einer individualisierten, insbesondere organerhaltenen Behandlung. Damit stehen für jede Patientin entsprechend der Anzahl und Größe der Myome und deren Symptomen, dem Leidens-

Tabelle 1: Unterschiedliche Therapieoptionen bei Leiomyomen des Uterus. Nach [54].

Therapieansatz	Geeignete Patientengruppe	Vorteile	Nachteile	Mögliche Konsequenzen für Fertilität und nachfolgende Schwangerschaften
GnRH-Agonisten	Präoperative Therapie bei jungen oder prämenopausalen Frauen	Nicht-chirurgisch	Zeitlich begrenzte Behandlung mit erneutem Myomwachstum nach Absetzen; Nebenwirkungen	Keine
GnRH-Agonisten + Östrogen/Gestagen-Gabe („add back“)	Präoperative Therapie bei jungen oder prämenopausalen Frauen	Nicht-chirurgisch	Zeitlich begrenzte Behandlung mit erneutem Myomwachstum nach Absetzen	Keine
GnRH-Antagonisten	Präoperative Therapie bei jungen oder prämenopausalen Frauen	Nicht-chirurgisch	Zeitlich begrenzte Behandlung mit erneutem Myomwachstum nach Absetzen	Keine
Gestagentherapie	Anwendung bei Frauen mit Myomen zur Blutungskontrolle	Nicht-chirurgisch	Fehlende Langzeitdaten, Nebenwirkungen, Wirkungsnachweis zur Myomtherapie fehlt	Keine Daten
Orale hormonale Kontrazeptiva	Patientinnen mit kleineren Myomen und Blutungsstörungen	Nicht-chirurgisch; Kontrazeption: gute, auch präventive Wirkung bei leichten bis mittelschweren Blutungsstörungen, Kontrazeption	Durchbruchblutungen möglich, insbesondere bei submukösen Myomen. Kein Einfluss auf Myomwachstum?	Keine
Hysterektomie	Frauen, die eine Hysterektomie benötigen, die bald in die Menopause kommen oder keinen Fertilitätserhalt wünschen	Endgültige Therapie	Verlust der Fruchtbarkeit, chirurgische Morbidität und/oder Mortalität, kostenintensiv	Kompletter Verlust der Fruchtbarkeit
Myomektomie	Frauen mit sichtbaren und/oder tastbaren Myomen	Fertilitätserhalt	Myomrezidive möglich, chirurgische Morbidität	Risiko einer Uterusruptur bei nachfolgender Schwangerschaft
Myolyse/ Kryomyolyse	Frauen ohne Wunsch nach Fertilitätserhalt bei mehreren, kleinen Myomen	Uteruserhalt, ambulante Behandlungsmethode	Risiko von Adhäsionen, weniger wirksam bei großen und multiplen Myomen, Unter- oder Übertherapie, nachfolgende Schwangerschaften nicht empfohlen	Geringere Fertilität durch Adhäsionsbildung, Risiko einer Uterusruptur während der Schwangerschaft, pathologische Plazentaentwicklung
UAE (Uterusarterien-embolisation)	Frauen mit symptomatischem Uterus myomatosis unabhängig von Größe und Anzahl der Myome, außer isolierte, submuköse Myome Typ 0 und 1 (ESGE) und isolierte subseröse gestielte Myome	Der gesamte Uterus wird therapiert, kein Blutverlust und kein chirurgischer Eingriff mit Eröffnung der Bauchhöhle	Postinterventionelle intensive Schmerztherapie, altersabhängiges Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz sowie transiente bzw. permanente Amenorrhoe, mögliches Post-embolisierungssyndrom, kostenintensiv, häufige Rate an Zweit- und Dritt-Eingriffen, Strahlenbelastung entsprechend 2–3 CT Abdomen, Durchführung nur durch spezialisierten Radiologen	Auswirkungen auf Fertilität müssen noch untersucht werden, Reduktion der ovariellen Reserve, Plazentationsstörungen und verstärkte postpartale Blutungen sind beschrieben
LUAO (laparoscopic uterine artery occlusion)	Frauen mit kleinen oder großen subserösen Myomen	Wirksam bei entsprechender Erfahrung mit der Methode	Erfahrung mit der Methode erforderlich, abhängig von Lage der Myome, Fertilität unklar, unzureichende Langzeitdaten	Keine Daten
MRgFUS (magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery)	Frauen mit kleinen Myomen (< 8 cm)	Ohne intraabdominellen chirurgischen Eingriff, kein Blutverlust, Patientin rasch wieder einsatzfähig	Fertilität unklar, Rezidivrate unklar, kostenintensiv, unzureichende Langzeitdaten, Durchführung nur durch spezialisierten Radiologen	Derzeit noch keine ausreichenden Daten

druck der Patientin und ihrem individuellen Wunsch nach einer ihr adäquaten Behandlungsstrategie mit oder ohne Organerhalt, mit oder ohne Kinderwunsch eine Vielzahl von medikamentösen, chirurgischen und radiologischen Therapieoptionen zur Verfügung.

Operatives Therapie-Repertoire
Viele Patientinnen benötigen einen chirurgischen Eingriff, wobei sich die Wahl der Behandlung an dem Alter der Patientin und dem Wunsch, die Fertilität zu erhalten und eine Hysterektomie zu vermeiden, orientiert [48]. Uterusmyome

stellen die häufigste Indikation für eine Hysterektomie dar [57].

Die Myomenuklation kann je nach Lokalisation per operativer Hysteroskopie, per Laparoskopie oder Laparotomie operativ durchgeführt werden.

Die Patientin sollte im Rahmen der Aufklärung auf das Rezidivrisiko auch nach primär erfolgreicher Operation aufgeklärt werden. Leiomyomrezidive wurden nach Myomektomie in einer kleineren Studie (n = 165) in ca. 25 % der Fälle beobachtet [58]. Ein Rezidivrisiko von 20 % gibt auch Hirsch [18] an.

Myomektomie

Bei der Myom-Eukleation werden einzelne Myome unter Erhalt des Uterus entfernt, und damit bleibt die Fertilität erhalten. Die Myomenukleation kann je nach Lokalisation im Rahmen einer Laparotomie, Mini-Laparotomie, Laparoskopie, laparoskopisch-assistierten Mini-Laparotomie, roboter-assistierten Laparoskopie oder einer Hysteroskopie, erfolgen [59]. Bei laparoskopischen Operationen ist das Verwachsungsrisiko geringer als nach einer offenen Laparotomie [60].

Die Symptombefreiheit bei der Myomenukleation liegt bei bis zu 80 % [61, 62]. Trotzdem gilt es anzumerken, dass die Datenlage für den therapeutischen Langzeiterfolg hinsichtlich Symptombefreiheit sehr limitiert ist. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen für das Wiederauftreten von Myomen nach Therapie nur insuffiziente Daten vor und Therapieverfahren, wie die Hysterektomie, die Myomenukleation sowie verschiedene weitere Therapien können nicht adäquat miteinander verglichen werden.

Einen Überblick über die unterschiedlichen operativen Verfahren zur Myombehandlung findet sich bei Rein et al. [63].

Operative Hysteroskopie zur Entfernung von intrakavitären Myomen

Die operative Hysteroskopie ist bei submukösen Myomen aufgrund der optimalen Zugänglichkeit, der minimalen perioperativen Morbidität und der kurzen Rekonvaleszenzzeit die favorisierte Therapie [64]. Hierbei scheint eine vorgeschaltete Gabe von GnRH-Analoga insbesondere bei Patientinnen mit Kinderwunsch oder nach habituellen Aborten von Vorteil [65]. Die Komplikationsrate wird mit 1–2 % angegeben [66]. Die maßgeblichen Einflussfaktoren sind dabei eine Größe des Myoms > 5 cm, eine Sondenlänge von > 12 cm, eine Anzahl von 3 oder mehr Myomen sowie ein aus-

gedehnter intramuraler Myomanteil [67].

Bei der Myomenukleation sollte zwischen Serosa und Myomkapsel ein Sicherheitsabstand von > 8 mm eingehalten werden [63]. Eine sehr ausgedehnte Koagulation kann über eine Nekrosenbildung die Komplikationsrate prospektiver Schwangerschaften erhöhen [18].

Die Patientenzufriedenheit bei diesem OP-Verfahren ist mit 80–100 % sehr hoch [64]. Das Outcome hinsichtlich der Fertilität konnte bisher nicht abschließend geklärt werden und scheint multifaktoriell bedingt [48].

Bei Einteilung der submukösen Myome nach Wamsteker kann eine hysteroskopische Resektion bei Grad 0 (kein intramuraler Anteil), Grad 1 (intramuraler Anteil < 50 %) und bei Grad 2 (intramuraler Anteil > 50 %, Myomgröße < 5 cm) erfolgen. Ab Grad 2 mit einer Myomgröße von > 5 cm sollte der Eingriff transabdominal durchgeführt werden [63].

Vorteile: Minimal-invasive Operation, geringe Komplikationsrate, Organerhalt, Fertilitätserhalt, gute Effekte bei Patientinnen mit Kinderwunsch oder nach habituellen Aborten

Nachteile: Gefahr postoperativer Adhäsionsbildung im Uteruscavum. Komplikationen durch Flüssigkeitsdistension, Blutungsprobleme intraoperativ möglich.

Laparoskopische Myomenukleation

Die laparoskopische Myomenukleation ist eine minimal-invasive endoskopische Operation. Es treten bei ihr weniger peri- und postoperative Komplikationen auf. Insbesondere ist sie geeignet für Patientinnen mit subserösen und intramuralen Myomen. Maßgeblich ist hierfür eine indikationsgerechte Auswahl der Patientin: Sehr ausgedehnte transmurale oder an der Uterushinterwand lokalisierte Myome sollten eher *per laparotomiam* operiert werden. Hinsichtlich des Wiederauftretens der Myome besteht beim laparoskopischen Verfahren im Vergleich zur Laparotomie kein signifikanter Unterschied [58].

Die Gefahr der Uterusruptur besteht am ehesten bei intramuralen, cavumnahen Myomen. Sie liegt mit 0,002 % deutlich

unter dem Rupturrisiko bei Zustand nach Sectio [65, 66]. In einer Second-Look-Studie wurden bei 36 % der Frauen nach Myomenukleation Adhäsionen diagnostiziert [68].

Die Konversionsrate zu abdominalen Hysterektomie liegt in größeren Populationen bei 1–13,3 % und ist auch von der Erfahrung des Operateurs abhängig [49, 69–70].

Die Rate des Wiederauftretens von Myomen liegt für die laparoskopische Myomenukleation zwischen 12,7 und 27 % [58, 59]. Als gesichert gilt, dass eine Geburt nach Myomenukleation zur Risikoreduktion eines Wiederauftretens führt [71].

Vorteile: Minimal-invasive Operation, geringe Komplikationsrate, Organerhalt, Fertilitätserhalt

Nachteile: Möglichkeit der Cavumöffnung bei cavumnahen Myomen. Risiko einer Uterusperforation während einer Schwangerschaft.

Abdominale Myomenukleation

Die Myomenukleation *per laparotomiam* ist indiziert bei multiplen Myomen und einer für die Laparoskopie ungünstigen Lokalisation, wie z. B. an der Uterushinterwand, zervikalem oder intraligamentär Sitz. „Myome mit einem Durchmesser > 10 cm oder > 5 Myome > 4–5 cm sollten primär *per laparotomiam* entfernt werden“ [63].

Hier scheint eine Vorbehandlung mit GnRH-Analoga ebenfalls einen positiven Effekt auf die operativen Bedingungen sowie einen geringeren Blutverlust zu haben [64].

Entscheidender Prädiktor für den Operationserfolg ist auch die Uterusgröße. In einer retrospektiven Analyse mit großen Uteri (≥ 16 Gestationswochen) lag die OP-Dauer im Median bei 236 Minuten (120–390 Minuten) und der durchschnittliche Blutverlust bei 794 ml (50–3000 ml) [72]. Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, dass 10–26 % der Patientinnen nach Myomenukleation sekundär eine Hysterektomie durchführen lassen [73, 74].

Vorteile: Je nach gewählter OP-Methode: Möglichkeit der Entfernung von

multiplen oder sehr großen Myomen, Entfernung von Myomen an der Uterushinterwand, nervenschonende OP bei suprazervikaler Hysterektomie

Nachteile: Eröffnung des Abdomens und dadurch vermehrte perioperative Komplikationen.

Hysterektomie

In Deutschland werden jährlich > 125.000 Hysterektomien bei benigner Erkrankung des Uterus durchgeführt [75]. In den Jahren 2004–2006 entfielen davon jeweils rund 25.000 Hysterektomien (20 %) auf Patientinnen mit zu starker oder zu häufiger Menstruation, ohne dass pathologische Veränderungen des Uterus vorlagen [76].

Im Jahr 2000 wurden in Deutschland 94.066 Hysterektomien mit der Diagnose Myome des Uterus verschlüsselt. Das ist die 13. Stelle der Krankenhaus-Diagnosen (Auswertung DRG). In den USA wurden in den 1990er-Jahren jährlich mehr als 200.000 Hysterektomien wegen uteriner Leiomyome durchgeführt. 60 % aller Hysterektomien in den USA waren damit Myom bedingt [15, 77].

Neben der abdominalen und vaginalen Hysterektomie haben sich neuere Methoden wie die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH), die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie (LASH) und die totale laparoskopische Hysterektomie (TLH) etabliert. Die vaginale Hysterektomie gilt dabei als die Standardoperation [63]. Die laparoskopische Hysterektomie geht mit einem geringeren intraoperativen Blutverlust einher als eine abdominale Hysterektomie [78].

Studien von Gimbel [79] und Jenkins [80] haben gezeigt, dass bei der laparoskopisch assistierten suprazervikalen Hysterektomie (LASH) die Operationszeit, der Blutverlust sowie die peri- und postoperative Komplikationsrate signifikant geringer sind.

Ebenso bleibt die Integrität des Beckenbodens erhalten, die Lebensqualität ist deutlich besser und es besteht keine Beeinträchtigung der Sexualfunktion [81].

Nicht wenige Frauen äußern präoperativ Ängste, durch eine Hysterektomie und

die damit verbundene Unfruchtbarkeit möglicherweise einen Verlust an Fruchtbarkeit und Symptome des klimakterischen Syndroms zu bekommen. In einem Review haben Gitlin und Pasnau [82] nachgewiesen, dass die Post-Hysterektomie-Depression nicht häufiger vorkommt als bei Frauen in anderen Lebenssituationen.

De Wilde und Hucke [83] betonen, dass es in fast allen Fällen möglich ist, eine Hysterektomie ohne Laparotomie durchzuführen. Dies bedeutet für die Patientin ein relativ geringes operatives Trauma mit einer nur kurzen Phase der operativen Rekonvaleszenz.

Vorteile: Je nach gewählter OP-Methode: Möglichkeit der Entfernung von multiplen oder sehr großen Myomen, Entfernung von Myomen an der Uterushinterwand, nervenschonende OP durch suprazervikale Hysterektomie, zusätzliche Beurteilung des Situs möglich, Kombination mit Inkontinenz- und Desensus-Operationen möglich.

Nachteile: Vorzeitiger Eintritt der Wechseljahre (durch Ligatur des Ramus ovaricus der Arteria uterina) und vermehrt depressive Verstimmungen [84, 85].

Ligatur der Arteria uterina

Eine Alternative zur Embolisation der Arteria uterina ist die laparoskopische Okklusion der Arteria uterina („laparoscopic arteria uterina occlusion“, LUAO). Es handelt sich hierbei um ein relativ neues chirurgisches Verfahren, das fortgeschrittene laparoskopische Fähigkeiten voraussetzt. Bisher liegen nur wenige Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit vor. In einer Studie von 68 Frauen, die mit LUAO behandelt wurden, trat eine Besserung der Symptome bei 93 % der Patienten 3–36 Monate nach der Behandlung auf. Nach 12 Monaten betrug die durchschnittliche Abnahme des Uterusvolumens und des größten Myoms 39 % bzw. 58 % [86]. Die Häufigkeit von Komplikationen und das Wiederauftreten von Myomen wurde bei 114 Frauen nach LUAO beobachtet. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 24 Monate; bei 7 % der Frauen traten Komplikationen auf und 9 % hatten ein Myomrezidiv. Bei zwei Patientinnen wurde eine Hysterektomie/Myomektomie aufgrund einer Myomnekrose notwendig [87]. Dieses

Verfahren wird durch die Lage der Myome und die damit verbundene mögliche chirurgische Morbidität/Mortalität begrenzt [87].

Eine Ligatur der Arteria uterina kann auch bei einer laparoskopischen Myomektomie zu einer Verbesserung der postoperativen Beschwerden führen und den intrauterinen Blutverlust reduzieren [88]. Vorteile der LUAO sind der Erhalt des Uterus sowie die Möglichkeit einer ambulanten Operation. Allerdings werden langfristige klinische Daten benötigt, um die Frage zu klären, ob eine LUAO bei Frauen, die einen Fruchtbarkeitserhalt wünschen, geeignet ist [89].

Dopplergeführte Okklusion der Arteria uterina

Eine neue Option für die Behandlung von Myomen stellt der dopplergeführte Verschluss der Arteria uterina (D-UAO) dar. Dazu werden zurzeit Studien in den USA, Kanada, Mexiko und Europa durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine ambulante OP. Bei diesem minimal-invasiven Verfahren wird die Arteria uterina mit einer Gefäßklemme verschlossen, die transvaginal eingeführt wird. Bisher liegen Belege einer Studie mit 109 gesunden prämenopausalen Frauen vor [90].

■ Uterus-Arterien-Embolisation (UAE)

Bei einer Embolisation der Arteria uterina (UAE) werden Polyvinylalkohol-Partikel in die Äste der Arteria uterina injiziert, die das Myom mit Blut versorgen. Dadurch wird die Blutversorgung des Myoms im Uterus reduziert.

Umfangreiche Ergebnisse liegen aus Europa und den USA vor, wo bis heute mehr als 10.000 Embolisationen der Arteria uterina (UAE) durchgeführt wurden. Kontrollierte Studien belegen eine technische Erfolgsrate der Methode von ca. 98 %. Die Beschwerden der Patientinnen wurden in mehr als 90 % der Fälle mit Erfolg reduziert [91].

Die uterine Arterien-Embolisation (UAE) wird eingesetzt, um symptomatische Myome [92–94] zu behandeln. Berichte über erfolgreiche Schwangerschaften nach UAE erschienen in der Literatur kurz nach der Einführung dieser Be-

handlungsmethode [95, 96]. In Fallberichten wurde aber auch über eine Reihe von Komplikationen berichtet, in größeren Serien traten altersabhängig nach UAE eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz und ein erhöhtes Risiko bei der Plazentation auf [94, 97–100].

Indikationen: Nach einem Konsensuspapier von Kröncke et al. [101] bestehen die Indikationen für eine UAE in einem symptomatischen Uterus myomatosus. Die UAE stellt als Alternative zum operativen Vorgehen auch eine Option bei multiplen Myomen, großen Myomen, Patientinnen mit eingeschränkter Operabilität und Patientinnen mit mehrfachen Voroperationen im Bauchraum dar.

Absolute Kontraindikationen sind eine bestehende Schwangerschaft, eine floride Infektion, malignitätsverdächtige Prozesse und Kinderwunsch. Zu den relativen Kontraindikationen zählen Niereninsuffizienz, Kontrastmittelunverträglichkeit, manifeste Hyperthyreose und Vorbehandlung mit GnRH-Analoga in den vorausgegangenen 3 Monaten (Risiko von Gefäßspasmen). Als limitierend für die UAE gelten derzeit subserös gestielte Myome und submuköse Myome Typ 0 und 1 nach ESGE. Für die Therapie von Zervixmyomen und parametranen Myomen ist die Datenlage derzeit offen. Hinsichtlich der Myomanzahl gibt es keine Beschränkung. Bis hin zur diffusen leiomyomatösen Durchsetzung des Uterus ist mit guten Therapieerfolgen zu rechnen. Aus radiologisch-technischer Sicht gibt es keine Obergrenze der Myomgröße für die Behandlung. Postmenopausale Patientinnen sollten nur in Ausnahmefällen behandelt werden.

Vorteile: Kurze, minimal-invasive Behandlungsmethode bei Myomen.

Nachteile: Risiko durch Strahlenbelastung [102]. Unklar ist auch, ob die induzierte Myomnekrose zu weiteren Stoffwechselreaktionen einschließlich immunologischer Reaktionen führt und ob eine Kokarzinogenese ausgelöst werden könnte. Es besteht ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko, weiterhin kann eine vorzeitige Menopause auftreten. Die Methode kommt bei Frauen mit Kinderwunsch nicht in Betracht. Langzeitdaten hierzu fehlen.

Weitere Informationen:

Deutsche Röntgengesellschaft: <http://www.myomembolisation.org>
Society of Vascular and Interventional Radiology (in english): <http://www.sirweb.org/patPub/uterine.shtml>

Welche operative Methode ist die Beste?

Die verschiedenen Techniken zur Behandlung von Myomen orientieren sich an der Lage (subserös, intramural, submukös), dem Lebensalter, dem Wunsch nach Fertilitätserhalt und Zusatzbeschwerden (z. B. Blutungsstörungen, Descensusproblematik). Die Patientin sollte im Rahmen der Aufklärung auf das Rezidivrisiko auch nach primär erfolgreicher Operation aufgeklärt werden, das bis zu 20 % betragen kann [18, 58].

Die organerhaltende Myomenukleation ist die Methode der Wahl bei noch bestehendem Kinderwunsch oder bei gut zugänglich gelegenen submukösen Myomen. In beiden Fällen scheidet die Uterus-Arterien-Embolisation als therapeutische Option aus [83].

■ Weitere Techniken zur Myolyse

Unter Myolyse versteht man eine Destruktion des Muskelgewebes. Sie wird im Allgemeinen bei kleineren Myomen empfohlen, kommt aber bei Frauen mit potenziellem Kinderwunsch nicht in Betracht. Aufgrund von Uterusnarben und Infektionen nach der Behandlung können schwerwiegende Schwangerschaftskomplikationen auftreten, die sowohl für die Mutter als auch für das Kind gefährlich sind.

Weiterführende Literatur:

www.health.ny.gov/community/adults/women/uterine_fibroids/

Lasermiolyse per Laparoskopie

Durch den Laser wird das Myom entfernt oder die Blutzufuhr zum Myom unterbrochen, so dass das Myom schrumpft und sich evtl. auflöst [103, 104].

Kältemiolyse per Laparoskopie oder unter MRT-Steuerung

Bei der Kältemiolyse wird flüssiger Stickstoff verwendet, um das Myom einzufrieren [105, 106]. Die entsprechende Behandlung kann laparoskopisch oder unter MRT-Steuerung durchgeführt werden [107].

Myolyse durch elektrischen Strom und Myomkoagulation (per Laparoskopie)

Es wird eine Elektrode in das Myom eingeführt und führt zu einer deutlichen Temperaturerhöhung, die zu einer Myomzerstörung und Unterbrechung der zuführenden Blutgefäße führt.

Selektive Myomarterienembolisation (UFE)

Neben der Uterus-Arterien-Embolisation (UAE) gibt es die selektive Myomarterienembolisation (UFE), in welcher die Partikel nicht unspezifisch über die Arteria uterina (über die gesamte Gebärmutter und ggf. Ovarialarkaden) verteilt werden, sondern hochselektiv in die einzelnen Myomfelder abgegeben werden. Dies führt zu einer geringeren Schädigung der Ovarien und der gesunden Gebärmutterwand. Der Einfluss auf die Fertilität und die Hormonproduktion ist geringer. Auch bei Frauen mit Kinderwunsch ist diese Methode zu erwägen, sollten keine Behandlungsalternativen möglich sein [Pisco et al. Pregnancy after uterine fibroid embolization. Fertil Steril 2011; 95: 1121.e5–8].

Magnetresonanz-gesteuerte fokussierte Ultraschall-Chirurgie (MRgFUS)

Das Ziel der Behandlung mit der fokussierten Ultraschalltherapie (oder auch MRgFUS = Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery) besteht darin, nicht-invasiv, ohne chirurgischen Eingriff, wiederkehrend die Temperatur innerhalb der Uterusmyome lokal so zu erhöhen, dass eine schrittweise Zerstörung bzw. weitgehende Schädigung des Myoms stattfindet, ohne Nachbargewebe oder die Haut zu verletzen. Die Überwachung und Kontrolle (Echtzeitbildgebung und Thermometrie) der Behandlung erfolgt mithilfe eines Kernspintomographen (MRT). Mittels Darstellung der Myome durch eine MRT werden fokussierte Ultraschallwellen direkt auf das Myom gerichtet (web.rad.charite.de/static/pdf/mrgfus_patienteninfo.pdf).

Die Magnetresonanz-gesteuerte fokussierte Ultraschall-Chirurgie (MRgFUS oder FUS) zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen wurde für die uterine Leiomyom-Behandlung erstmals im Jahr 2000 eingesetzt und als wirksame und sichere Methode zur Therapie

von myombedingten Symptomen beschrieben [108–113].

Die hochfokussierte Ultraschalltherapie von Myomen wird an der Charité in Berlin von der Klinik für Strahlenheilkunde seit Jahren durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass das Verfahren wirksam zur Abnahme von myombedingten Beschwerden führt und effektiv eine Größenreduktion des Myoms bedingt.

Bislang wurden weltweit über 8000 Patienten behandelt. Mit der neuesten Gerätegeneration ExAblate 2100 (Insightec Ltd) können Ablationsraten, von im Schnitt mehr als 85 % des vitalen Myomgewebes, erreicht werden [eigene Daten, Matzko FUS Center Klinikum Dachau]. Voraussetzung für das Erzielen eines guten Therapieergebnisses ist die Eignung der Patientin für das Verfahren – festgestellt mittels Kernspintomographie des Beckens durch das FUS-Behandlungszentrum im Vorfeld des Eingriffes. Hierbei ist auf die Lage, Durchblutung und Anzahl der Myomknoten zu achten. Insbesondere eignet sich die Methode zur Ablation von intramuralen und submukösen Myomlokalisationen, ohne dabei das Myometrium narbig zu schädigen und damit eine Prädispositionsstelle für Uterusrupturen unter Distensionen des Organs in der Schwangerschaft herbeizuführen. Auch großflächige und vaskuläre Myome sowie die Adenomyose können auf diese Weise behandelt werden (http://www.uterusmyomen.de/?catID=40826_&siteLang) [114]. Die Fertilität ist durch diese Behandlung nicht eingeschränkt [115]. Über Fälle von eingetretenen Schwangerschaften nach der Therapie wurde berichtet [115–119].

Vorteile: Kurze, nicht-operative und nicht-invasive Behandlungsmethode bei Myomen, Adenomyosis und zahlreichen Tumoren. Nach 24 Stunden wieder normaler Tagesablauf möglich.

Nachteile: Sehr selten leichte bis schwerwiegende thermische Verletzungen von Nachbarorganen bis zur Notwendigkeit von Notoperationen. Über postoperative Adhäsionsbildung liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Unklar ist auch, ob die induzierte Myomnekrose zu weiteren Stoffwechselreaktionen einschließlich immunologischer Reaktionen führt und ob eine Ko-

karzinogenese ausgelöst werden könnte. Langzeitdaten hierzu fehlen.

Anmerkung: In Deutschland gibt es schon Erfahrungen mit der erfolgreichen, nebenwirkungsarmen MRgFUS Behandlung von fast 600 Patientinnen mit Myomen sowie 8 nachfolgenden Schwangerschaften [M. Matzko, Abt. Radiologie, Klinikum Dachau, persönliche Mitteilung 2012].

■ Medikamentöse Therapie

Daten aus der Grundlagenforschung und aus klinischen Studien haben gezeigt, dass Progesteron und der Progesteronrezeptor (PR) eine Schlüsselrolle beim Wachstum von Leiomyomen des Uterus spielen [120]. Mehrere Studien haben eine erhöhte Konzentration der beiden Isoformen des Progesteronrezeptors PR (PR-A und PR-B) im Leiomyom-Gewebe im Vergleich zum benachbarten Myometrium gezeigt [121, 122].

Gestagene haben entweder eine Wirkung auf die Zellteilung, die Apoptose, den uterinen Blutfluss oder indirekt über die zentrale hypothalamisch-hypophysäre Hemmung auf die Abnahme der ovariellen Estrogen- und Progesteronsekretion [51]. Die Östrogenabhängigkeit des Myomwachstums konnte durch die Studien mit GnRH-Agonisten anhand der Größenabnahme der Myome gezeigt werden (siehe GnRH-Analoga).

Die mitotische Aktivität im Leiomyom-Gewebe ist im Vergleich zum benachbarten Myometrium während der Lutealphase und nach der Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat erhöht [123, 124]. Progesteron unterdrückt die Apoptose und stimuliert die Proliferation von Leiomyomzellen in der Zellkultur, während PR-Modulatoren die Proliferation hemmen und eine Apoptose induzieren [125–130].

Die orale Gabe von **Gestagenen** zur Blutungskontrolle und Kontrolle des Myomwachstums wurde nicht umfassend untersucht, jedoch berichten kleinere Studien über eine mögliche Progression des Myomwachstums durch Progesteron bzw. synthetische Gestagene [51, 131–133].

Durch orale hormonale Kontrazeptiva kam es in den 1980er-Jahren in der Stu-

die der Oxford Family Planning Association zu einer 30%igen Reduktion von Myomen [134], ein Befund, der später – wenn auch nicht von allen – beispielsweise in einer großen Fall-Kontroll-Studie mit einer 50%igen Risikoreduktion bestätigt wurde [41]. Ob hierbei eine höhere Dosierung der KOK und deren Zusammensetzung eine Rolle gespielt haben, kann nicht beurteilt werden.

Androgene zur Myombehandlung gelten als obsolet (z. B. Danazol führt zu einer Blutungskontrolle, einer Verbesserung der Anämie, zu einem Schrumpfen von Myomen und einer Reduktion der Uterusgröße. Auftreten von zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Dysphorie einschl. Depressionen, Akne, Kopfschmerzen, vermehrtes Haarwachstum und tiefere Stimme) (<http://www.mayoclinic.com/health/uterine-fibroids/DS00078>).

Levonorgestrel-freisetzende intrauterine Systeme (IUS) führen zu einer Blutungskontrolle bei einem Teil der Patientinnen, aber bei den Studien wurden Patientinnen mit Cavummalformationen durch submuköse Myome ausgeschlossen [135]. Das IUS kann bei Myomen, die das Uteruscavum nicht verformen, angewandt werden, es treten aber vermehrt unregelmäßige Blutungen auf, die Ausstoßungsrate ist höher als bei Frauen ohne Myome und die Wirkung auf das Myomwachstum umstritten [136]. Umgekehrt konnten bei idiopathischer Hypermenorrhoe zahlreiche Studien eine Vermeidung von Hysterektomien zeigen [137–140].

Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) stellen, neben UPA, die effektivste medikamentöse Therapie dar [131, 141, 167, 168].

Filicori et al. [142] waren die ersten, die zeigen konnten, dass GnRH-Agonisten die Größe von Leiomyomen bei Ratten reduziert. Eine erste klinische Studie von Maheux et al. [143] zeigte eine Myomschrumpfung bei 3 Patienten unter dieser Therapie. Weitere Folgestudien dokumentierten die Größenabnahme von Myomen unter Gabe von GnRH-Analoga für mindestens 3 Monate [144, 145]. All dies spricht für die Östrogenabhängigkeit des Myomwachstums. In einer placebokontrollierten Studie führte der GnRH-Agonist Leuprorelinacetat

Tabelle 2: Progesteronrezeptormodulatoren, die zur Behandlung von Uterusmyomen eingesetzt wurden bzw. werden. Nach [Bouchard et al. 2011] mit freundlicher Genehmigung des Autors und neuesten Daten für Ulipristalacetat nach Donnez et al. [167, 168].

Studie	Studien- aufbau	Behandlungsschema/ Dosierung	n	Behandlungs- dauer	Studienergebnisse (wichtigste) keine prämaligen Veränderungen	
Ulipristalacetat (UPA)						
Levens et al. 2008	R, DB, PC			3 Zyklen oder 90–102 Tage	Veränderung des Volumens des Leiomyoms (%)	Amenorrhoe während Zyklus 3 (% Frauen)
		Placebo	8		+6	0
		UPA (10 mg täglich)	8		–36	87,5
		UPA (20 mg täglich)	6		–21	100
					UPA wurde gut vertragen.	
Nieman et al. 2011	R, DB, PC			3 Zyklen oder 90–102 Tage	Veränderung des Volumens des Leiomyoms (%)	Amenorrhoe während der Behandlung (% Frauen)
		Placebo	12		+7	0
		UPA (10 mg täglich)	13		–17	61,5
		UPA (20 mg täglich)	13		–24	92
					UPA wurde gut vertragen.	
Donnez et al. 2012a	R, DB, PC			12 Wochen	Veränderung des Volumens der Leiomyome (%) nach 12 Wochen	Amenorrhoe nach 12 Wochen (% Frauen)
		Placebo	48		+3	6
		UPA (5 mg täglich)	95		–21	73
		UPA (10 mg täglich)	94		–12	82
					UPA wurde gut vertragen.	
Donnez et al. 2012b	R, DB			12 Wochen	Veränderung des Volumens der größten Leiomyome (%)	Amenorrhoe nach 12 Wochen (% Frauen)
		Leuprorelinacetat (3,75 mg/Monat)	93		–36	75
		UPA (5 mg täglich)	95		–42	89
		UPA (10 mg täglich)	93		–53	80
					UPA wurde gut vertragen.	
Asoprisnil						
Chwalisz et al. 2007	R, DB, PC			12 Wochen	mittlere Veränderung des uterinen Volu- mens (%)	Amenorrhoe (% Frauen)
		Placebo	31		+1	0
		Asoprisnil (5 mg täglich)	33		–14	16
		Asoprisnil (10 mg täglich)	29		–9	36
		Asoprisnil (25 mg täglich)	36		–17	70
					Asoprisnil wurde gut vertragen.	
Wilkens et al. 2008	R, DB, PC			12 Wochen	mittlere Volumen- veränderung des größten Leiomyoms (%)	durchschnittliche An- zahl von Zyklustagen in Zyklus 3
		Placebo	10		+4,9	7,3
		Asoprisnil (10 mg täglich)	12		–0,4	1,2
		Asoprisnil (25 mg täglich)	11		–25,8	0,2
					Asoprisnil wurde gut vertragen.	
Telapristonacetat						
Wiehle et al. 2008	R, DB, PC			3 Monate	Veränderung des Volumens des Leiomyoms (%)	
		Placebo			–10,6	
		Telapristonazetat (12,5 mg täglich)			–17,9	
		Telapristonazetat (25 mg täglich)			–40,3	
		Telapristonazetat (50 mg täglich)			–40,3	
		Lupron (3,75 mg monatlich)			–32,6	
					Fortsetzung ►	

Fortsetzung ►

AE: Nebenwirkungen; BD: doppelblind; NS: nicht statistisch signifikant; OL: offene Studie; PC: placebokontrolliert; R: randomisiert; SB: einfachblind

Tabelle 2 (Fortsetzung): Progesteronrezeptormodulatoren, die zur Behandlung von Uterusmyomen eingesetzt wurden bzw. werden. Nach [Bouchard et al. 2011] mit freundlicher Genehmigung des Autors und neuesten Daten für Ulipristalacetat nach Donnez et al. [167, 168].

Studie	Studien- aufbau	Behandlungsschema/ Dosierung	n	Behandlungs- dauer	Studienergebnisse (wichtigste) keine prämaligen Veränderungen	
Mifepriston						
Eisinger et al. 2005	R, OL			1 Jahr	Veränderung des mittleren Uterus- volumens nach 1 Jahr (%)	Amenorrhoe nach 1 Jahr (% Frauen)
		Mifepriston (5 mg täglich)	18		−52	75
		Mifepriston (10 mg täglich)	10		−53	40
					Eine Pat. mit Endometriumhyperplasie nach 1 Jahr in der 10-mg-Mifepristongruppe.	
Fiscella et al. 2006	R, PC			26 Wochen	Durchschnittliche Veränderung des Uterusvolumens (%)	Amenorrhoe nach 26 Wochen(% Frauen)
		Placebo	20		10	0
		Mifepriston (5 mg täglich)	22		−47	41
Carbonell Esteve et al. 2008	R			3 Monate	Veränderung des Volumens des Leiomyoms (%)	Amenorrhoe während Zyklus 3 (% Frauen)
		Mifepriston (5 mg täglich)	50		−57	90
		Mifepriston (10 mg täglich)	49		−45	89,9
					Eine Pat. mit einfacher Hyperplasie in der 10-mg-Mifepristongruppe.	
Bagaria et al. 2009	R, DB, PC			3 Monate	Mittlere Volumen- veränderung des Leiomyoms (%)	Amenorrhoe während Zyklus 3 (% Frauen)
		Placebo	20		+0,5	0
		Mifepriston (10 mg täglich)	20		−30,2	84,2
Eisinger et al. 2009	OL			6 Monate	Mittlere Veränderung des Uterusvolumens (%) nach 6 Monaten	Amenorrhoe während der Monate 3 und 6 (% Frauen)
		Mifepriston (2,5 mg täglich)	23		−11	65 und 32
					Zystische, glanduläre Dilatation, aber keine Endometriumhyperplasie oder Atypie.	
Engman et al. 2009	R, PC			3 Monate	Mittlere Volumen- veränderung des Leiomyoms (%)	
		Placebo	16		+6	−12
		Mifepriston (50 mg jeden zweiten Tag)	14		−28	−34
					Keine prämaligen Veränderungen	
Feng et al. 2010	Tartially, R, PC			6 Monate	Veränderung des Uterusvolumens (%)	Veränderung der Lebensqualität in Bezug auf die Gesund- heit (%)
		Placebo	19		+17,7	+40,9
		Mifepriston (2,5 oder 5 mg täglich)	43		−17,6	123,4

AE: Nebenwirkungen; BD: doppelblind; NS: nicht statistisch signifikant; OL: offene Studie; PC: placebokontrolliert; R: randomisiert; SB: einfachblind

AE: Nebenwirkungen; BD: doppelblind; NS: nicht statistisch signifikant; OL: offene Studie; PC: placebokontrolliert; R: randomisiert; SB: einfachblind

(3,75 mg als Depot) bei 85 % der Patientinnen mit Anämie vor dem Myomeingriff zu einem Sistieren der vaginalen Blutung. Allerdings traten unter der Behandlung mit Leuprorelinacetat zu einer Suppression der Östradiolbildung bei 67 % der Patientinnen Hitzewallungen auf [146].

Nach Absetzen des GnRH-Agonisten (Leuprorelin, Buserelin) kommt es innerhalb der nächsten 3–12 Monate wieder zu einer erneuten Zunahme des Uterus- bzw. Myomvolumens [144, 147–149].

Weiterhin ist die Anwendung von GnRH-Agonisten aus Gründen der Arzneimit-

telsicherheit (Verlust der Knochenmineraldichte) nur für eine Kurzzeitbehandlung zugelassen. Eine präoperative Behandlung mit GnRH-Agonisten führte dazu, dass vermehrt der vaginale Weg statt dem abdominalen Zugang für die Hysterektomie gewählt wurde und dass der intra-operative Blutverlust abnahm.

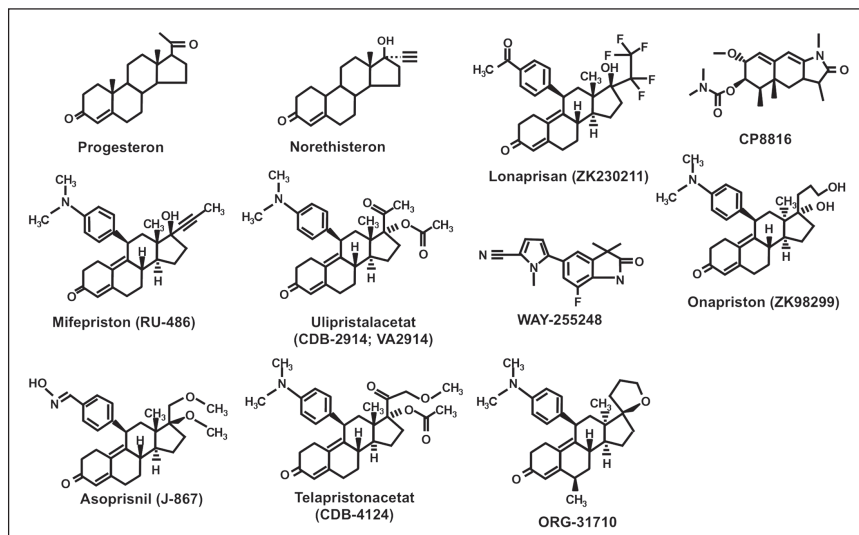


Abbildung 2: Progesteronrezeptormodulatoren – Wichtigste Strukturformeln.

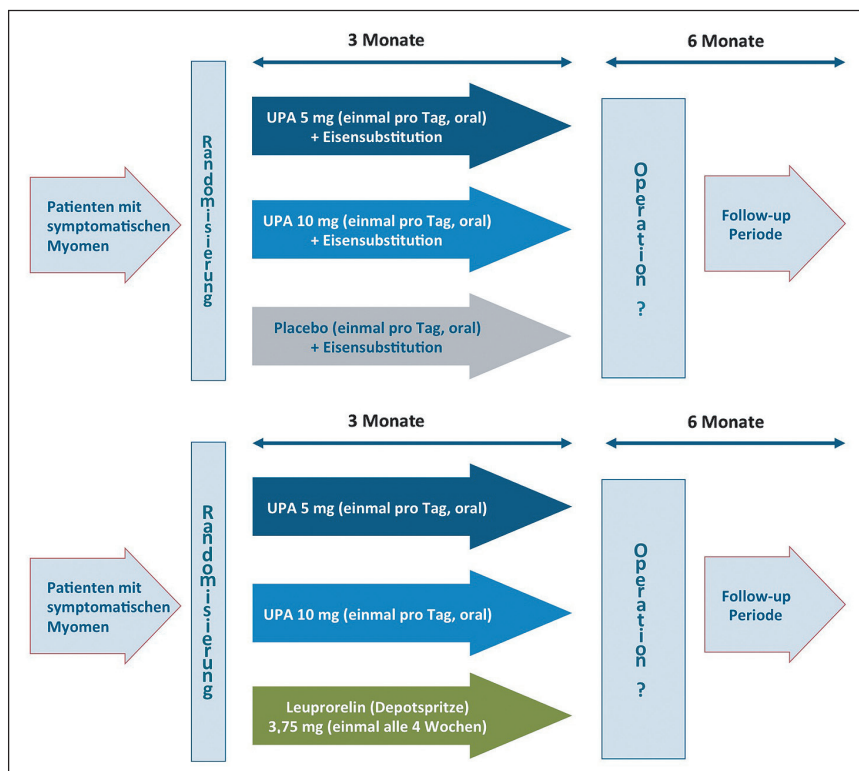


Abbildung 3: PEARL-I-Studie (oben): In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnten bei Patientinnen mit überregelstarken Blutungen und daraus folgender Anämie bei Studienbeginn durch orales Ulipristalacetat in einer Dosierung von 5 mg pro Tag oder 10 mg pro Tag die exzessiven Blutungen wirksam kontrolliert und die Myome verkleinert werden. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Ulipristalacetat auch zu einem klinisch relevanten Anstieg der Hämoglobin- und Hämatokritwerte sowie zu einer Reduktion der durch die Myome verursachten, von den Patientinnen angegebenen Schmerzen und Beschwerden. (Als Einschlusskriterien wurden Patientinnen zur Operation ausgewählt, nach der Behandlung mussten aber nur ein Teil operiert werden). **PEARL-II-Studie (unten):** Hierbei ging es um die Frage, ob täglich oral verabreichtes Ulipristalacetat (5 mg oder 10 mg) hinsichtlich der Blutungskontrolle vor geplanter Operation bei symptomatischen Myomen. Die Nebenwirkungsprofile beider Arzneimittel wurden verglichen. Erstellt nach Daten aus [167, 168]: Abruck mit freundlicher Genehmigung von Preglem SA, Genf.

Ungünstig auf die Therapieadhärenz bei GnRH-Agonisten sind die Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und eine atrophische Vaginitis [141]. Über eine „Add-back“-Therapie mit GnRH-Ana-

loga bei der Myomtherapie zur Vermeidung von Hitzewallungen und eines Knochenmasseverlusts mit Östrogenen/Gestagenen [150], Tibolon [151] und auch Raloxifen [152] gibt es mehrere

kleine Studien, bei denen es z. B. unter einer Hormonersatztherapie wieder zu einer Größenzunahme der Myome kam. Nach initialer Volumenabnahme der Myome durch den GnRH-Agonisten Goserelin nimmt durch eine Hormonersatztherapie (0,3 mg konjugierte equine Estrogene und 5 mg Medroxyprogesteronacetat) als „Add-back“ das Myomvolumen wieder um ca. 50 % zu und erreicht nach Absetzen beider Therapien den Ausgangswert [149]. Auch GnRH-Antagonisten (z. B. Cetrorelix) wurden für die Indikation untersucht [153].

Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs):

Die Rolle des Progesterons bei der Proliferation von Myomen hat zu einem gesteigerten Interesse an einer Modulation des Progesteron-Signalweges geführt. Ergebnisse aus kleinen Pilotstudien und unkontrollierten Studien, in denen selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren wie Asoprisnil, Mifepriston, Telapriston und Ulipristalacetat eingesetzt wurden, deuteten darauf hin, dass sich diese Substanzen für eine Myomtherapie eignen könnten [154–157] (Tab. 2, Abb. 2).

Zudem haben SPRMs eine spezifische Wirkung am Endometrium, wobei die antiproliferativen Effekte zu einer Abnahme der Blutungsstärke bis hin zur Amenorrhoe führen können [158–160].

Mifepriston: Kleine Pilotstudien und unkontrollierte Studien mit dem selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulator (SPRM) Mifepriston [165] gaben erste Hinweise darauf, dass sich diese Substanzen zur Behandlung von Myomen eignen könnten [158, 161].

Ulipristalacetat (UPA) ist in vitro und in vivo ein potenter und selektiver Modulator der Progesteron-Rezeptor-Aktivität [161–163] mit Wirkung auf die Progesteronrezeptoren im Myometrium und Endometrium. UPA hemmt die Ovulation ohne größere Auswirkungen auf die Östradiolbildung und besitzt keine antiglukokortikoide Wirkung [161, 164].

Untersuchungen an kultivierten Leiomyomzellen ergaben für UPA antiproliferative, antifibrotische und proapoptotische Effekte auf Leiomyomzellen, jedoch nicht auf gesunde Myometriumzellen [166].

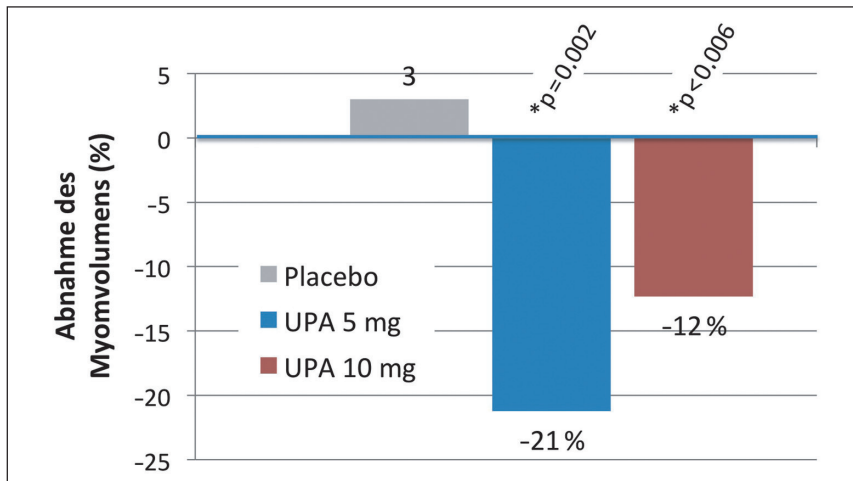


Abbildung 4: PEARL-I-Studie zur Anwendung von Ulipristalacetat bei Frauen mit Uterus myomatosis: Einfluss von 5 mg bzw. 10 mg/Tag UPA vs. Placebo auf das Myomvolumen bei zentralisierter Messung durch verblindete Bewertung der MRT-Befunde als Abnahme nach 13 Therapiewochen des Myomvolumens im Vergleich zum Ausgangswert. Erstellt nach Daten aus [167]; Abruck mit freundlicher Genehmigung von Preglem SA, Genf.

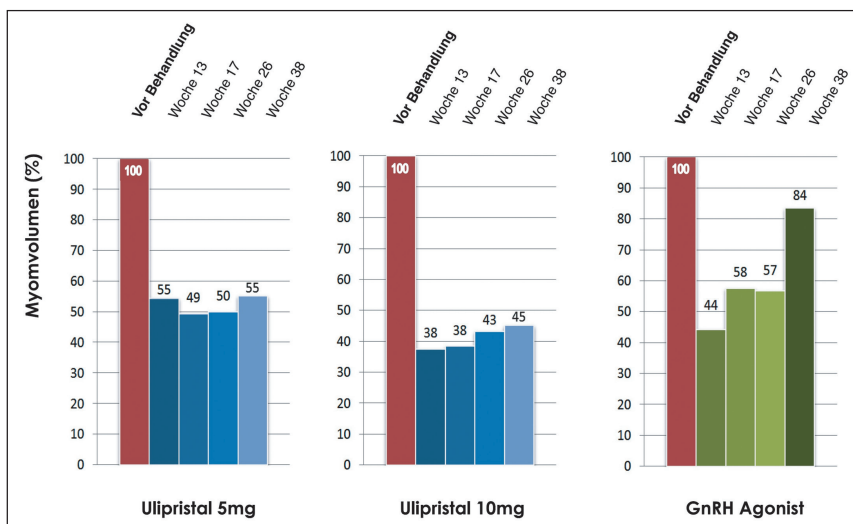


Abbildung 5: PEARL-II-Studie zur Anwendung von Ulipristalacetat bei Frauen mit Uterus myomatosis. Myomvolumen (als % des Befunds, bei Therapiebeginn 100%) (Mittelwert) unter Behandlung mit 5 mg bzw. 10 mg/Tag UPA bzw. Leuprorelin über eine 13-wöchige Therapie und 38-wöchige Nachbeobachtungsperiode. Bei einer Zwischenauswertung nach 13 Wochen kein statistisch sig. Unterschied zwischen Ulipristalacetat und GnRH-Analoga. Erstellt nach Daten aus [168]; Abruck mit freundlicher Genehmigung von Preglem SA, Genf.

In kleinen placebokontrollierten Phase-II-Studien (eine mit 18 und eine mit 38 Patientinnen) führte UPA bei Frauen mit symptomatischen Myomen zu einer Abnahme des Uterusvolumens sowie des Myomvolumens [154, 155]. Unter einer 3-monatigen Behandlung mit UPA in einer Dosierung von 10 mg oder 20 mg pro Tag nahmen die überregelstarken Blutungen ab und das Myomvolumen reduzierte sich signifikant; die 20-mg-Dosis zeigte gegenüber der 10-mg-Dosis keine Vorteile.

PEARL-I- und -II-Studie

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse von 2 randomisierten Phase-III-Studien vorgestellt, die im Februar 2012 im *New England Journal of Medicine* veröffent-

licht wurden [167, 168] und die Wirksamkeit von Ulipristalacetat zur Behandlung vor möglicher Operation von Myomen und die rasche Kontrolle einer Hypermenorrhoe zeigten.

Aufgrund der 2 großangelegten internationalen randomisierten Studien **PEARL I** [167] und **PEARL II** [168] erhielt Esmya® (5 mg Ulipristalacetat) für die Indikation einer Behandlung von mittlerer bis schwerer Symptomatik durch Uterusmyome im Frühjahr 2012 die europäische Zulassung.

Methoden

PEARL-I-Studie [167] (Abb. 3): In dieser randomisierten, doppelblinden, pla-

cebokontrollierten Studie konnten bei Patientinnen mit überregelstarken Blutungen und daraus folgender Anämie durch orales Ulipristalacetat in einer Dosierung von 5 mg pro Tag oder 10 mg pro Tag die exzessiven Blutungen wirksam kontrolliert und die Myome verkleinert werden. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Ulipristalacetat auch zu einem klinisch relevanten Anstieg der Hämoglobin- und Hämokritwerte sowie zu einer Reduktion der durch die Myome verursachten, von den Patientinnen angegeben Schmerzen und Beschwerden.

PEARL-II-Studie [168] (Abb. 3): Hierbei ging es um die Frage, ob in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei Patientinnen mit überregelstarken Blutungen täglich oral verabreichtes Ulipristalacetat (5 mg oder 10 mg) nicht unterlegen war gegenüber einer monatlichen intramuskulären Injektion mit Leuprorelinacetat (3,75 mg) hinsichtlich der Blutungskontrolle vor geplanter Operation bei symptomatischen Myomen und hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile bei der Arzneimittel.

Beschreibung der Myomstudien

Primäre und sekundäre Endpunkte

Die Reduktionen des **Myomvolumens** waren in jeder UPA-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe statistisch und klinisch signifikant. Die Blutungskontrolle war ein weiterer primärer Endpunkt.

PEARL-I-Studie: Nach 13 Wochen wies ein signifikant größerer Anteil der Patientinnen in beiden Ulipristalacetat-Gruppen, verglichen mit der Placebo-Gruppe, eine Reduktion des Myomvolumens und des Uterusvolumens um mindestens 25 % auf (Abb. 1, 4).

PEARL-II-Studie: Sämtliche Therapien gingen mit einer **Volumenreduktion der 3 größten Myome** einher, dabei betrugen die Reduktionen (Median) nach 13 Wochen in der 5-mg-UPA-Gruppe 36 %, in der 10 mg-UPA-Gruppe 42 % und in der Gruppe, die Leuprorelinacetat erhielt, 53 %. Bei einer kurzen Nachbeobachtungsperiode von 6 Monaten an Patientinnen, die nach Abschluss der 13-wöchigen Behandlung keine Hysterektomie oder Myomektomie erhielten, kam es in den UPA-Gruppen im Gegensatz zu Leuprorelin nach Absetzen der Therapie nicht zu einer

Größenzunahme der Myome. Nach Leuprorelinacetat-Gabe wurde unter Therapie in dieser Patientengruppe eine Myomvolumenreduktion auf 44 % des Ausgangswertes erreicht, die jedoch erwartungsgemäß 6 Monate nach Therapiestopp auf 84 % des Ausgangsvolumens zurückgekehrt war. Bei UPA-behandelten Patientinnen konnte eine verbesserte Erhaltung des Therapieerfolges festgestellt werden. In dieser Patientengruppe wurde unter UPA-Therapie das Myomvolumen auf 55 % (5 mg) und 38 % (10 mg) des Ausgangswertes reduziert; nach 6 Monaten war das Myomvolumen weiterhin auf 55 % (5 mg) und 45 % (10 mg) reduziert (Abb. 5). Die Verkleinerung des Uterusvolumens war unter Behandlung mit Leuprorelinacetat signifikant deutlicher (47 %) als in den beiden UPA-Gruppen (20–22 %). Im Vergleich zur Behandlung mit dem GnRH-Analogen Leuprorelin traten unter UPA keine Nebenwirkungen auf. Im Vergleich zu Placebo zeigte UPA keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Daten zur Arzneimittelsicherheit

In beiden Studien wurden keine nennenswerten klinischen Nebenwirkungen beobachtet (Hitzewallungen [12,7 %] – vornehmlich in der PEARL-II-Studie beobachtet –, reversible Endometriumverdickung [10–15 %], Kopfschmerzen [6,4 %] und in wenigen Fällen Brustspannen) (Abb. 5). Im Vergleich zur Behandlung mit dem GnRH-Analogen Leuprorelin traten unter UPA signifikant weniger Nebenwirkungen auf. In PEARL I waren diese auf Placebo-Niveau.

Abschließende Bewertung

Zur Behandlung von Myomen in den unterschiedlichen Lebensphasen stehen heutzutage immer neue minimal invasive Behandlungsmethoden zur Verfügung (Tab. 1). Es stellt sich jedoch die Frage, welche Form der Behandlung ist für welche Patientin die beste?

Grundlagen für die Entscheidung der Behandlungsmethode:

- Blutungsprobleme, Anämisierung mit niedrigem Hb-Wert, Eisen und Ferritin, einschließlich hierdurch bedingter Müdigkeit und körperlicher Schwäche
- Probleme bei der Miktions, Schwierigkeiten beim Stuhlgang
- Schmerzen

- die Frage der Fruchtbarkeit
- das Lebensalter im Hinblick auf die erwartete Nähe der Menopause müssen bei der Wahl der Intervention berücksichtigt werden.

Wann sollten Myome behandelt werden (vgl. auch Tab. 1):

- Nicht alle Myome müssen therapiert werden.
- Bei der Behandlung von Myomen spielen die Größe, eine Größenveränderung innerhalb eines bestimmten Zeitraums, die Anzahl, die Lage (subserös, intramural, submukös), sowie Lebensalter, Wunsch nach Fertilitäts-erhalt und Zusatzbeschwerden (z. B. Blutungsstörungen, Descensusproblematik) eine Rolle.
- Myome, die rasch an Größe zunehmen, müssen operativ entfernt werden, um auszuschließen, dass eine maligne Entartung vorliegt.
- Myome, die aufgrund ihrer Begleitbeschwerden (z. B. urogenitale Beschwerden, Druckgefühl, Senkungsgefühl, Blutverlust, Anämie u. a.) zu einer Verringerung der Lebensqualität im Alltag führen, sollten behandelt werden.
- Entscheidungen über die Behandlungsmethode sollten die Anzahl und Lage der Myome sowie den Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigen.
- Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen medizinische, chirurgische und radiologische Interventionen.
- Die **Hysterektomie** ist die einzige dauerhafte und endgültige Behandlungsoption.
- Konservative Behandlungsmethoden kommen in Frage, wenn die Patientin einen Erhalt der Fruchtbarkeit wünscht, die Patientin schon älter ist und die Menopause bald eintreten wird oder die Patientin kein idealer Kandidat für eine Operation ist.

Eine rasche Blutungskontrolle bei myombedingter Hypermenorrhoe mit präoperativem Anstieg des Hb-Werts sowie eine Myomverkleinerung sind die entscheidenden Vorteile der neuen Behandlungsoption mit UPA (5 mg/oral, 1 Tabl. pro Tag für maximal 3 Monate). Dass dies von Vorteil ist, zeigte die kürzlich im *Lancet* veröffentlichten Studie [169]. In dieser Studie waren die postoperativen Ergebnisse bei schwereren nicht-

kardialen Operationen bei Patientinnen mit präoperativer Anämie ungünstiger als bei Patienten ohne Anämie. Für eine medikamentöse Vorbehandlung vor Myomoperationen mit unterschiedlichem Operationsweg gilt es als günstig,

1. wenn der präoperative Hb-Wert ausreichend hoch ist und eine möglicherweise vorbestehende Anämie wieder ausgeglichen wurde
2. wenn es durch die medikamentöse Vorbehandlung zu einer Volumenreduktion der Myome kommt
3. und diese nicht reversibel ist, sollte die operative Intervention nicht stattfinden.
4. wenn durch die Myomschrumpfung die Schichtenpräparation bei einer endoskopischen Myomausschälung nicht erschwert wird.
5. Weiterhin sollte die Vorbehandlung nicht zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, die möglicherweise einen Therapieabbruch nach sich ziehen.

Diese Forderungen werden durch die präoperative Anwendung von Esmya® in vollem Umfang erfüllt.

Während GnRH-Analoga zu einer erschwerten Schichtenpräparation bei nachfolgender endoskopischer Myomausschälung führen [170] scheint dies nach einer UPA-Behandlung nicht der Fall zu sein [Donnez 2012, persönliche Mitteilung]. Ob UPA in Zukunft auch für die alleinige Indikation zur Therapie bestimmter Formen der Hypermenorrhoe zur Verfügung steht, kann noch nicht beurteilt werden – ein neuer Therapieansatz auch in dieser Richtung wäre wünschenswert.

Aufgrund von den beiden groß angelegten internationalen randomisierten Studien PEARL I [167] und PEARL II [168] erhielt Esmya® (5 mg Ulipristalacetat) für die Behandlung von Myomen mit mittlerer bis schwerer Symptomatik im Frühjahr 2012 die europäische Zulassung.

■ Therapieoptionen bei Hypermenorrhoe

Therapieoptionen

Die derzeitigen Behandlungsstrategien bestehen in erster Linie aus chirurgischen und radiologischen Verfahren; die Möglichkeiten für eine medikamentöse Behandlung sind beschränkt [48–53].

Operative Therapiemethoden

Beseitigung pathologischer Ursachen einer Hypermenorrhoe

Bei Hypermenorrhoeen, die nicht durch Uterusmyome zu erklären sind, müssen weitere Ursachen wie Zervix- und Endometriumpolypen, Entzündungen, eine einfache bis komplexe Endometriumhyperplasie oder auch ein Endometriumkarzinom ausgeschlossen und ggfs. entsprechend therapiert werden.

Endometriumablation

Als weitere Alternative zu der Hysterektomie bei Patientinnen mit Menorrhagie oder Hypermenorrhoe wird die Endometriumablation beschrieben [171].

Übersicht über alle Operationstechniken zur Endometriumablation und Hersteller der jeweiligen Geräte

- **Kryoablation** (HerOption®)
- **Thermische Ballon Ablation** (Gynecare Thermachoice®)
- **Hydrothermische Ablation** (Hydro ThermAblator®)
- **Radiofrequenz Ablation** (NovaSure®)
- **Mikrowellen Ablation** (Microsulis® Microwave Endometrial Ablation [MEA] System)
- **Manuelle Endometriumablationstechniken** wie Resektoskope und Laserablation.

Dabei werden das Endometrium und das oberflächige Myometrium per Hysteroskopie systematisch mit einem Rollerball durch Hochfrequenzstrom zerstört oder mit einer HF-Schlinge reseziert [172]. Operative Ansätze der Endometriumablation sind entweder die Rollerballmethode oder die Ablation mittels Resektionsschlinge. Das Prinzip der Rollerballmethode ist die thermische Destruktion des Endometriums mittels Applikation von Hitze in Form von HF-Strom und konsekutiver thermischer Nekrose des Gewebes. Bei der Schlingenelektrode werden einzelne Anteile des Endometriums unter Mitnahme der Basalis reseziert [173].

Die Effektivität der Endometriumablation wurde im Vergleich zur Hysterektomie in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien sowie einer Meta-Analyse bestätigt [174–176]. Die Mortalität liegt dabei ungefähr bei 0,26/1000 Fällen [177].

Bei der Endometriumablation konnte in einer Untersuchung bei der Behandlung von Blutungsstörungen bei 70 % der Patienten auf eine Hysterektomie verzichtet werden [178]. Hieran sollte eine Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio einzeln durchgeführt werden. Im Vergleich zur Hysterektomie ist das Risiko für OP aufgrund von Senkungsbeschwerden bei der Endometriumablation geringer (Hazard-Ratio 0,62) [179].

Voraussetzungen für dieses Verfahren sind eine vorhergehende frustrierte Therapie mit Hormontherapie oder Hormonspirale, ein unauffälliges Cavum uteri und eine abgeschlossene Familienplanung. Vorteile für Patienten stellen die ambulante Therapieform mit kurzer Behandlungszeit, hoher Sicherheitsstandard und geringer Morbidität dar. Das Risiko des Therapieversagens besteht dabei durch Karbonisierung des Gewebes mit fehlender Tiefenwirkung. Eine Resektion birgt jedoch das Risiko von Blutungen aus Ästen der A. uterina [180].

Nicht-hysteroskopische Techniken werden als sogenannte „Second generation“ bezeichnet und stellen eine schnelle und einfache Methode mit vergleichbarer Effektivität dar [181, 182]. Hierbei kann bei Blutungsstörungen das ThermoChoice-System™ (Firma Gynecare) eingesetzt werden. Dabei wird ein zusammengefalteter Ballon ins Cavum uteri eingeführt, anschließend wird die Flüssigkeit im Ballon mit einem Druck von 160–180 mmHg eingefüllt und mit einem Heizelement auf 87 °C erhitzt. Hierdurch wird die thermische Destruktion des Endometriums erzeugt, die das Endometrium und das oberflächige Myometrium zerstört [183].

Bei einem Großteil der Patientinnen einer Studie stellte sich konsekutiv Amenorrhoe bzw. Hypomenorrhoe ein [183]. Die Komplikationsrate ist dabei mit der Entwicklung einer Hämatometra, krampfartigen Schmerzen, Fieber, Zystitis überschaubar [184].

Vorteile: Kurze minimal-invasive Behandlungsmethode bei Hypermenorrhoe.

Nachteile: Irreversible Endometrium-schädigung mit nachfolgender uteriner Infertilität.

Lethaby et al. [185] haben die verschiedenen Techniken zur Endometriumdestruktion bei Hypermenorrhoe in einer Cochrane-Analyse untersucht und fanden, dass die Erfolgs- und Komplikationsraten bei Anwendung der neueren nicht-hysteroskopischen Techniken zur Endometriumablation günstiger sind als bei Anwendung der bekannten hysteroskopischen Techniken.

Siehe auch Empfehlungen der US Versicherungen (2012): [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Dysfunctional Uterine Bleeding and Uterine Fibroids.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Dysfunctional%20Uterine%20Bleeding%20and%20Uterine%20Fibroids.pdf).

Interaktion mit der Blutgerinnung und Fibrinolyse

Auch bei bestimmten Störungen der Blutgerinnung kann es zu einer Hypermenorrhoe kommen. Diesbezüglich sei jedoch auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen.

Antientzündliche Therapie

Bestimmte Infektionen des Uterus können zu einer Hypermenorrhoe führen. Diesbezüglich sei jedoch auf entsprechende Spezialliteratur verwiesen.

Lethaby et al. [186] haben die Wirksamkeit von nicht-steroidalen Antiphlogistika bei Hypermenorrhoe untersucht und fanden in einer begrenzten Anzahl von kleinen Studien, die eine Auswertung zuließen, keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen nicht-steroidalen Antiphlogistika und anderen medizinischen Behandlungen wie z. B. orale Gestagengabe in der Lutealphase, Behandlung mit Ethamsylat, OCC oder einem Progesteron freisetzenden Intrauterinsystem (Progestasert) (Anm.: in Deutschland nicht zugelassen).

Medikamentöse Therapie von Blutungsstörungen unter Myomen

Gestagentherapie

Die Behandlung von Blutungsstörungen mit Gestagenen ist seit langem bekannt. Insbesondere werden Patientinnen mit unregelmässigen Blutungen durch eine zyklische Gestagengabe (z. B. Tag 16–

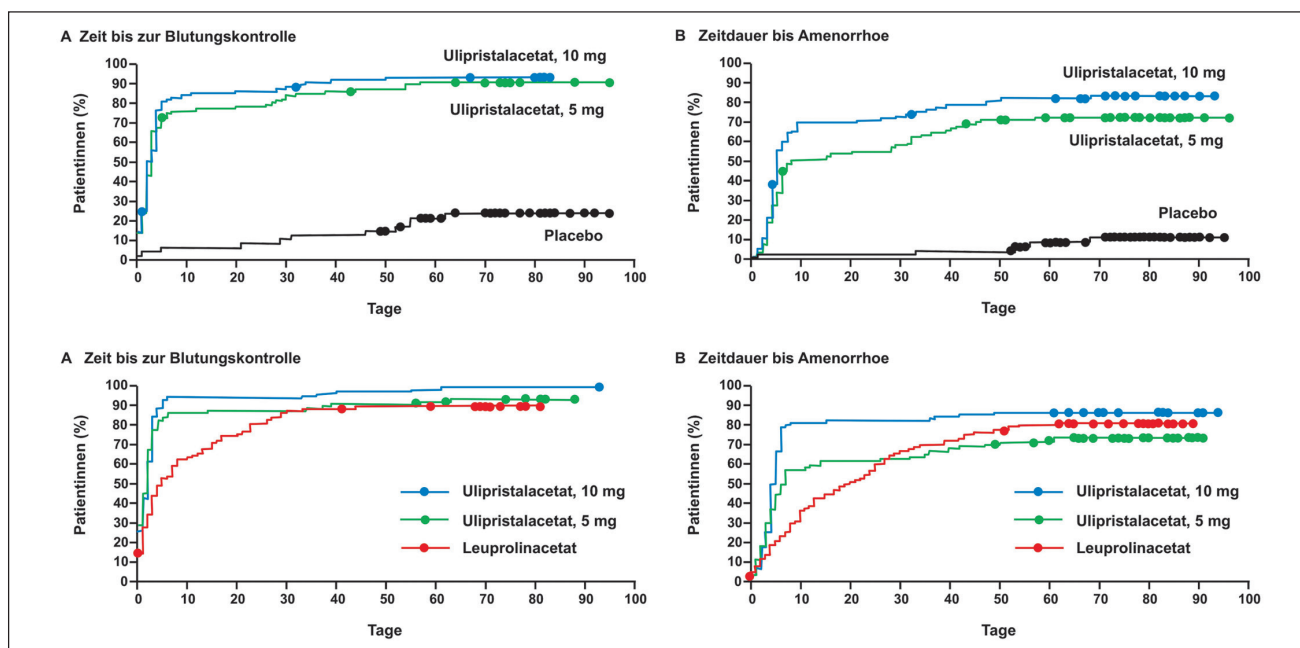


Abbildung 6: PEARL-I- (oben) und -II- (unten) Studie zur Anwendung von Ulipristalacetat bei Frauen mit Uterusmyomatosis und anämisierender Hypermenorrhoe mit 5 mg bzw. 10 mg/Tag UPA bzw. Placebo (PEARL I) bzw. Leuprolinacetat (PEARL II) über insgesamt 90 Tage und einer Eisensubstitution. **A:** Zeit bis zur Blutungskontrolle (PBAC-Score < 75): Unter UPA kommt es zu einer sehr guten Blutungskontrolle, die beim Placebo nicht nachweisbar war (PEARL I); unter Leuprolin setzte die Blutungskontrolle verzögert ein (PEARL II). **B:** Zeit bis zur Amenorrhoe (PBAC-Score < 2): Die Mehrzahl der Patientinnen unter UPA bekam eine Amenorrhoe (PEARL I). Unter Leuprolin setzte die Amenorrhoe verzögert ein (PEARL II). Nach [167, 168] mit freundlicher Genehmigung. © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

25) oder Patientinnen mit einer biopsisch gesicherten Endometriumhyperplasie mit einer hochdosierten Gestagenbehandlung therapiert.

Die orale Gabe von **Gestagenen** zur Blutungskontrolle und Kontrolle des Myomwachstums wurde nicht umfassend untersucht, jedoch berichten kleinere Studien über Durchbruchblutungen [187] und eine mögliche Progression des Myomwachstums [51, 131–133].

Siehe auch Cochrane-Analyse von Lethaby et al. [188] zur Wirksamkeit einer zyklischen Gestagentherapie bei Hypermenorrhoe bei Frauen, bei denen die Myomdiagnose nicht im Vordergrund stand.

Lethaby et al. [188] haben die Wirksamkeit einer zyklischen Gestagentherapie bei Hypermenorrhoe im Rahmen einer Cochrane-Analyse untersucht und fanden bei Frauen, bei denen Myome als Ursache für die Blutung nicht speziell erwähnt wurden, dass eine zyklische Gestagenbehandlung von Tag 15 oder 19 bis Tag 26 des Zyklus keinen Vorteil gegenüber anderen medizinischen Therapien wie Danazol (obsolet), Tranexamsäure, nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs) oder einem levonorgestrelhaltigen Intra-

uterinsystem (IUS) zur Behandlung der Menorrhagie bei Frauen mit regelmäßigen ovulatorischen Zyklen bietet. Eine zyklische Gestagen-Therapie für 21 Tage führte zu einer signifikanten Reduktion des Menstruationsblutverlusts, obwohl Frauen diese Behandlung weniger akzeptabel fanden als ein LNG-IUS. Eine zyklische Gestagenbehandlung mag für eine kurzzeitige Behandlung einer Menorrhagie geeignet sein.

Orale hormonale Kontrazeptiva

Durch orale kombinierte hormonale Kontrazeptiva oder auch eine Gestagenmonotherapie kann man versuchen Blutungsstörungen bei Patientinnen mit kleinen Myomen zu behandeln [189, 190].

Intrauterine Therapie mit Gestagenen

Einlage eines Levonorgestrel-Intrauterin-Systems (Mirena®)

Das LNG-IUS ist zur Therapie der Hypermenorrhoe indiziert und ist hier nachweislich wirksamer als die Gestagentherapie oder die Therapie mit Ovulationshemmern, selbst wenn diese im Langzyklus angewendet werden [191, 192]. Therapieerfolge in über 90 % wurden in zahlreichen Studien nachgewiesen. Auch im Vergleich zu einer Therapie mit Antifibrinolytika und nicht-steroidalen Antiphlogistika ist die Wirkung eines

LNG-IUS bei der Behandlung einer Hypermenorrhoe stärker [193].

Das LNG-IUS stellt eine echte Alternative zu organerhaltenden operativen Verfahren dar. Die Bedeutung des Levonorgestrel-IUS hinsichtlich einer Vermeidung von Hysterektomien bei Patientinnen mit idiopathischer Hypermenorrhoe wurde in den folgenden Arbeiten gezeigt: Lahteenmaki et al. [138], Hurskainen et al. [138], Goni et al. [139], Hurskainen et al. [140]. Die Anwendung eines LNG-IUS bei der Hypermenorrhoe ist nahezu adäquat zu den Ergebnissen nach verschiedenen Methoden der Endometriumablation [176, 182]. Somit ist das LNG-IUS in jedem Fall vor der Anwendung operativer Verfahren, wie einer Endometriumablation oder auch einer Hysterektomie, als First-Line-Therapie der Patientin zu empfehlen [182, 194]. Auch bei Hypermenorrhoeen, bedingt durch eine Adenomyosis, hat das LNG-IUS aufgrund seiner hohen lokalen Gestagenwirkung einen Effekt zur Reduktion der Hyper- und Dysmenorrhoe [194]. Auch bei adipösen Frauen ist das LNG-IUS zur Therapie von Blutungsstörungen gut geeignet [195]. Bei Patientinnen mit hämatologischen Erkrankungen und Blutungen wurde das LNG-IUS ebenfalls erfolgreich angewendet [196, 197].

Marjoribanks et al. [198] haben die Wirksamkeit von chirurgischen zu medikamentösen Interventionen bei Hypermenorrhoe untersucht und fanden, dass chirurgische Interventionen (insbesondere die Hysterektomie) im Vergleich zu medizinischen Behandlungen nach einem Jahr zu stärkeren Abnahmen des menstruellen Blutverlustes führen, aber dass das LNG-IUS – hinsichtlich Verbesserung der Lebensqualität – genauso wirksam ist.

Orale Behandlung mit dem Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristalacetat (Esmya®)

Aufgrund der beiden groß angelegten internationalen randomisierten Studien PEARL I [167] und PEARL II [168] erhielt Esmya® (5 mg Ulipristalacetat) für die Indikation einer präoperativen Behandlung zur Myomreduktion und Blutungskontrolle 2012 die europäische Zulassung.

Studienergebnisse

Wirksamkeitsnachweis

PEARL I sollte die bessere Wirksamkeit von UPA gegenüber Placebo in der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen bei Frauen mit starker, zur Anämie führenden Menstruationsblutung belegen. Es war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit insgesamt 242 Patientinnen. Über einen Zeitraum von 3 Monaten wurde die 1× tägliche Gabe von je 5 mg und 10 mg Ulipristalacetat oder Placebo – bei gleichzeitiger Gabe von Eisen in allen 3 Gruppen – verglichen. Die Studie erreichte ihre beiden Wirksamkeitsendpunkte mit eindeutiger statistischer Signifikanz. Esmya® erwies sich bei der Senkung von übermäßig starken uterinen Blutungen als wirksamer als das Placebo – gemessen als prozentualer Anteil von Patientinnen mit einem bildhaften Blutungsintensitäts-Score (Pictorial Blood Loss Assessment Chart [PBAC]) < 75 (Score nach oben offen; 0 = keine Blutung; ab 100 Menorrhagie) [199, 200]. Bei über 90 % der mit Ulipristalacetat behandelten Patientinnen sistierten die starken Blutungen bereits nach 7-tägiger Behandlung mit 5 bzw. 10 mg UPA fast vollständig, welches unter begleitender Eisensubstitution zu einer Besserung der begleitenden Anämie führte. Bei Studienbeginn hatten die Patientinnen einen PBAC > 100. Ebenso wurde eine Redu-

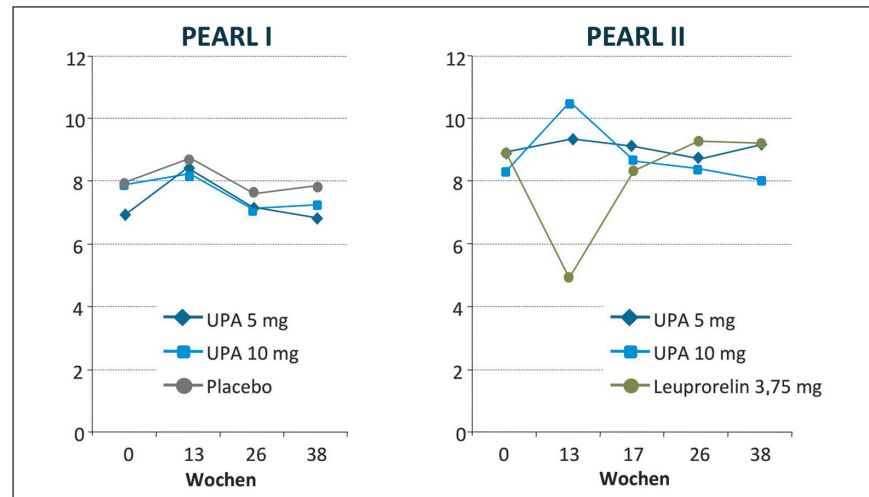


Abbildung 7: Endometriumdicke (mm) (Mittelwert) in der PEARL-I- und -II-Studie Daten nach 17, 26 und 38 Wochen stammen von Frauen, die nicht hysterektomiert wurden oder eine Endometriumablation erhielten. In der PEARL-I-Studie wurde die Endometriumdicke mit MRT (verblindet) und in der PEARL-II-Studie durch Ultraschall untersucht. Nach [167, 168] mit freundlicher Genehmigung. © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

zierung des gesamten Myomvolumens erreicht. Letzteres wurde mithilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen und dann zentral ausgewertet. Ebenfalls erfolgte eine Linderung der durch die Myome verursachten Schmerzen, ermittelt anhand der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens [201]. Sowohl der bildhafte Blutungsintensitäts-Score (PBAC) als auch die Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens gelten als validierte Instrumente zur Selbsteinschätzung. Hitzewallungen traten in allen Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (< 1,1 %).

PEARL II sollte die vergleichbare Wirksamkeit und das überlegene Toleranzprofil von Ulipristalacetat in der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen bei Frauen mit starker Menstruationsblutung im Vergleich zu dem GnRH-Analogon Leuporelin beweisen; in dieser Studie determinierte ebenfalls ein PBAC-Score von > 100 die starken Menstruationsblutungen, jedoch war eine begleitende Anämie nicht erforderlich. Auch diese Studie war eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit insgesamt 307 Patientinnen. In einer doppelblinden Untersuchung wurde über einen Zeitraum von drei Monaten die einmal tägliche Gabe von je 5 mg und 10 mg Esmya® mit einer Einmonats-Spritze von 3,75 mg Leuporelin verglichen. Die Studie konnte die vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Leuporelin hinsichtlich der Senkung der star-

ken uterinen Blutungen, wie in PEARL I als prozentualer Anteil an Patientinnen mit einem PBAC-Score < 75, beweisen. Im Vergleich zu Leuporelin wurde dieser Endpunkt jedoch schneller erreicht, da unter Leuporelin bei vielen Patientinnen ein „Flare-Effekt“ im ersten Behandlungsmonat zu beobachten ist. Im Vergleich zu Leuporelin zeigte Ulipristalacetat in beiden Behandlungsgruppen ein verbessertes Toleranzprofil und führte zu statistisch signifikant weniger mittelschweren oder schweren Hitzewallungen.

Blutungsstörungen

Pearl I: Die Menstruationsblutung konnte bei 91 % der Frauen, die 5 mg UPA bzw. bei 92 % der Frauen, die 10 mg UPA erhielten, kontrolliert werden, verglichen mit nur 19 % der Frauen unter Placebo-Behandlung ($p < 0,001$ für den Vergleich jeder UPA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe) (Abb. 6).

Pearl II: Der Anteil der Patientinnen, bei denen es in Woche 13 zu einer Abnahme der Blutung (PBAC-Score < 75 für die vorangegangenen 4 Wochen) gekommen war, lag bei 90 % in der 5-mg-Ulipristalacetat-Gruppe, bei 98 % in der 10-mg-Ulipristalacetat-Gruppe und bei 89 % in der Leuprolidacetat-Gruppe. Die Unterschiede zwischen 5 mg UPA und Leuporelinacetat beliefen sich auf 1,2 Prozentpunkte (95 %-CI: -9,3–11,8) und zwischen 10 mg UPA und Leuporelinacetat auf 8,8 Prozentpunkte (95 %-CI: 0,4–18,3). Die Daten ergaben bei ih-

Tabelle 3: Endometriumveränderungen in der PEARL-I- und -II-Studie zur Anwendung von Ulipristalacetat bei Frauen mit Uterus myomatosus. Histopathologische Bewertung der Endometriumbiopsien. Keine Endometriumhyperplasie oder malignen Veränderungen nach 13 Wochen und im Follow-up, bis auf einen Fall von atypischer Hyperplasie in der Placebo-Gruppe und je einer einfachen Hyperplasie in der UPA-5-mg-Gruppe nach 13 Wochen und in der GnRH-Gruppe nach 38 Wochen. Erstellt nach Daten aus [167, 168]. © T. Rabe

	PEARL I			PEARL II		
	Placebo	UPA 5 mg	UPA 10 mg	UPA 5 mg	UPA 10 mg	GnRH-Agonist
Screening	n = 48	n = 95	n = 98	n = 97	n = 103	n = 101
Gutartig	48 (100 %)	87 (98,9 %)	95 (100 %)	88 (98,9 %)	100 (100 %)	91 (100 %)
Hyperplasie	0	1 (1,1%)	0	1 (1 %)	0	0
Bösartig	0	0	0	0	0	0
Woche 13	n = 41	n = 83	n = 81	n = 94	n = 98	n = 95
Gutartig	39 (100 %)	78 (100 %)	78 (100 %)	85 (98,8 %)	95 (100 %)	88 (100 %)
Hyperplasie	0	0	0	1 (1 %)	0	0
Bösartig	0	0	0	0	0	0
Woche 38	n = 31	n = 63	n = 63	n = 63	n = 67	n = 64
Gutartig	29 (96,7 %)	60 (100 %)	61 (100 %)	58 (100 %)	62 (100 %)	59 (98,3 %)
Hyperplasie	1 (2,6 %)	0	0	0	0	1 (1,3 %)
Bösartig	0	0	0	0	0	0

rer statistischen Auswertung keine therapeutische Unterlegenheit der UPA-Behandlung im Vergleich zur Leuprorelinacetat-Behandlung (Abb. 6).

Sekundäre Endpunkte

Pearl I: Bei den Patientinnen, die 5 mg bzw. 10 mg UPA erhielten, gingen die **Blutungen** sehr deutlich zurück (mittlere Veränderung des PBAC-Scores > 300), während sich die Werte bei den Patientinnen, die Placebo erhielten, kaum änderten ($p < 0,001$ für den Vergleich jeder UPA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe in den Wochen 5–8 und 9–12). Nach 4-wöchiger Einnahme des Prüfpräparates wies die Mehrzahl der Patientinnen in den UPA-Gruppen eine Amenorrhoe auf, aber nur wenige Patientinnen in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$ für den Vergleich jeder UPA-Gruppe mit der Placebo-Gruppe). Bei ca. 50 % der Patientinnen in der 5-mg-UPA-Gruppe und 70 % der Patientinnen in der 10-mg-Gruppe trat die Amenorrhoe innerhalb der ersten 10 Tage ein (Abb. 3). Heftige Blutungen wurden bis zum 8. Tag rasch kontrolliert (gemäß Definition der nachfolgenden PBAC-Scores, die immer < 75 lagen); dies war bei mehr als 75 % der Patientinnen unter UPA der Fall, verglichen mit 6 % der Patientinnen unter Placebo.

Pearl II: Die PBAC-Scores (Median) in Woche 13 waren in allen Behandlungsgruppen 0. Die Gabe von 5 mg bzw. 10 mg UPA führte zu einer signifikant schnelleren Kontrolle exzessiver Blutun-

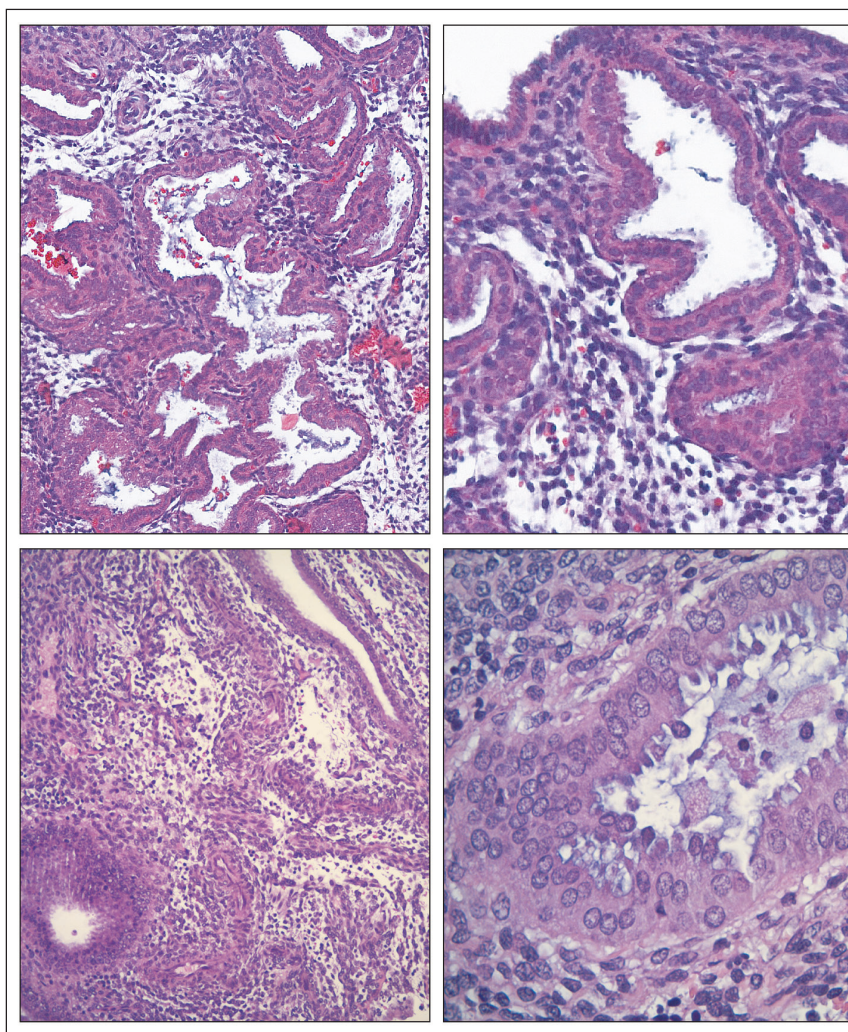


Abbildung 8: Endometrium vor (oben) und nach Behandlung (unten) mit Ulipristalacetat. **Oben:** Normales Endometrium in 2 Vergrößerungen (mittlere Lutealphase). **Unten:** Links: Endometrium (10x) mit dünnwandigen Gefäßen und weitgehend inaktiven Drüsen (Case01_04); rechts: Endometrium (40x) mit abortiver Sekretion und unreifem Stroma (Case01_07). Nach UPA-Behandlung sieht man die typischen Veränderungen unter Gabe von Progesteronrezeptormodulatoren, die als PAEC bezeichnet werden (siehe Text). Mit freundlicher Genehmigung von Peter Sinn, Heidelberg.

Tabelle 4: Für Progesteronrezeptor-Modulatoren spezifische Endometriumveränderungen (PAEC = PRM-associated endometrial changes) in der PEARL-I- und -II-Studie zur Anwendung von Ulipristalacetat bei Frauen mit Uterus myomatosus bei der histopathologische Bewertung der Endometriumbiopsien. Nach [167, 168]: Abruck mit freundlicher Genehmigung von Preglem SA, Genf.

	PEARL I			PEARL II		
	Placebo	UPA 5 mg	UPA 10 mg	UPA 5 mg	UPA 10 mg	GnRHa
Screening	0 %	6,5 %	1,3 %	2,6 %	3,8 %	2,5 %
Woche 13 (Behandlungs- ende)	8 %	60 %	56 %	55 %	61 %	14 %
		↓	↓	↓	↓	
Woche 38*	2,6 %	7,8 %	5,1 %	6,5 %	6,3 %	6,3 %

gen als bei Leuprorelinacetat ($p < 0,001$ für beide Vergleiche). Des Weiteren führten 10 mg UPA bei Patientinnen schneller zum Eintritt einer Amenorrhoe als Leuprorelinacetat ($p < 0,001$). In sämtlichen Studiengruppen konnten ähnliche Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Lebensqualität und Hämoglobinwert festgestellt werden.

Endometriumveränderungen

In der PEARL-I-Studie wurde die Endometriumdicke mit MRT (verblindet) und in der PEARL-II-Studie durch Ultraschall untersucht. Die in Abbildung 7 (links) dargestellten Daten zur Endometriumdicke nach 17, 26 und 38 Wochen stammen von Frauen, die nicht hysterektomiert wurden oder eine Endometriumablation erhielten. Während einer Therapiedauer von 13 Wochen kam es in der PEARL-I-Studie zu einer leichten Zunahme der Endometriumdicke unter 5 mg bzw. 10 mg UPA, aber auch unter Gabe von Placebo. Danach wurde im therapiefreien Intervall sowohl in der Verum- als auch der Placebo-Gruppe ein Abfall auf Ausgangsniveau beobachtet.

In der PEARL-II-Studie nahm erwartungsgemäß die Endometriumdicke in der Leuporelgruppe nach 13 Wochen um ca. 50 % ab, während vergleichbar zu den Veränderungen in der PEARL-I-Studie eine leichte Zunahme der Endometriumdicke in beiden UPA-Gruppen zu bemerken war. Im therapiefreien Intervall kehrten in allen 3 Gruppen die Werte auf Ausgangsniveau zurück (Abb. 7 rechts).

Die histopathologische Bewertung der Endometriumbiopsien ergab keine malignen Veränderungen nach 13 Wochen und im Follow-up. Die in der Tabelle 3 dargestellten Daten zeigen in der PEARL-I-Studie lediglich eine atypische Endometriumhyperplasie in der

Placebogruppe nach 38 Wochen (6 Monate nach Behandlungsende).

In der PEARL-II-Studie trat eine einfache Endometriumhyperplasie in der 13. Woche unter 5 mg UPA und in der 38. Woche nach Behandlung mit dem GnRH-Agonisten auf (Tab. 3).

Die für Progesteronrezeptor-Modulatoren spezifische Endometriumveränderungen (PAEC = PRM-associated endometrial changes) in der PEARL-I- und -II-Studie zur Anwendung von Ulipristalacetat bei Frauen mit Uterus myomatosus bei der histopathologische Bewertung der Endometriumbiopsien sind in Abbildung 8 und Tabelle 4 dargestellt. Dabei handelt es sich um benigne Veränderungen, die die endometrialen Drüsen und das endometriale Stroma betreffen und mit unphysiologischer Zystenbildung, Atrophie oder abortiven sekretorischen Veränderungen der Drüsen sowie mit abnormer Vaskularisation des Endometrium einhergehen können. Die histologischen Veränderungen sind variabel und werden nicht bei allen Patientinnen beobachtet (siehe hierzu Fiscella et al. [202], Clarke u. McCluggage [203], Mutter et al. [159], Ioffe et al. [160]). Was die prognostischen Bedeutung der sogenannten PAEC betrifft, gibt es histologisch keine Anhaltspunkte, dass sich daraus prä maligne Veränderungen ergeben könnten. Tabelle 4 veranschaulicht die Reversibilität des PAEC, da 6 Monate nach Therapieende die Häufigkeit des PAEC vergleichbar zu den Kontrollgruppen war. Aufgrund des Fehlens von längerfristigen Beobachtungen ist jedoch derzeit keine abschließende Bewertung der Signifikanz der PAEC möglich.

■ Abschließende Bewertung

Eine rasche Blutungskontrolle bei myombedingter Hypermenorrhoe mit prä-

operativem Anstieg des Hb-Wertes sowie eine Myomverkleinerung sind die entscheidenden Vorteile der neuen Behandlungsoption mit UPA (5 mg/oral, 1 Tabl. pro Tag für maximal 3 Monate). In einer kürzlich in *Lancet* veröffentlichten Studie sind die postoperativen Ergebnisse bei schwereren nicht-kardialen Operationen bei Patientinnen mit präoperativer Änämie ungünstiger [169]. Während GnRH-Analoga zu einer erschwerten Schichtenpräparation bei nachfolgender endoskopischer Myomausschälung führen [170], scheint dies nach einer UPA-Behandlung nicht der Fall zu sein [Donnez 2012, persönliche Mitteilung].

Weiterhin ist die anhaltende Wirkung mit einer Persistenz der Myomgröße nach medikamentenbedingter Schrumpfung ein weiterer Vorteil, sollte sich die Patientin nicht zu einer Operation entscheiden.

Aufgrund der beiden groß angelegten internationalen randomisierten Studien PEARL I [167] und PEARL II [168] erhält Esmya® (5 mg Ulipristalacetat) für die Indikation einer präoperativen Behandlung zur Myomreduktion und Blutungskontrolle 2012 die europäische Zulassung.

Ob UPA in Zukunft auch für die alleinige Indikation zur Therapie bestimmter Formen der Hypermenorrhoe zur Verfügung steht, kann noch nicht beurteilt werden – ein neuer Therapieansatz auch in dieser Richtung wäre wünschenswert.

■ Interessenkonflikt

H.-J. Ahrendt ist Mitglied des Advisory Boards „UPA und Uterusmyome“ und Referent der Fa. PregLem. C. Albring: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. J. Bitzer: Es liegt kein Interessenkonflikt

vor. P. Bouchard erhielt Honorare und Fördergelder von Ferring Pharmaceuticals, HRA Pharma, Nordic Pharma, Pierre Fabre, Schering Plough, PregLem, Pantarhei Bioscience, Serono und Wyeth. Er ist Senior Consultant vom Population Council (New York) und Mitglied des International Committee on Contraceptive Research (zitiert aus Fertil Steril 2011; 5). U. Cirkel: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. C. Egarter: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. W. Harlfinger: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. K. König: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. M. Matzko: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. A. O. Mueck: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. T. Rabe erhielt Autoren- und Vortragshonorar sowie Reisekosten der Firma PregLem. T. Römer: Beratung und Vortragstätigkeit für PregLem. T. Schollmeyer, P. Sinn, T. Strowitzki: Es liegt kein Interessenkonflikt vor. H. R. Tinneberg erhielt Beraterhonorare der Firma PregLem und Teilnahmegebühren, Reisekosten oder Übernachtungsgebühren für einen Kongress von Bayer Health Care, PregLem und Storz. M. Wallwiener, R. L. de Wilde: Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur:

- Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 10.
- Becker ER, Spalding J, DuChane J, Horowitz IR. Inpatient surgical treatment patterns for patients with uterine fibroids in the United States, 1998–2002. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 1336–42.
- 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: 967–73.
- Vollenhoven B. Introduction: the epidemiology of uterine leiomyomas. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 169–76.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435.
- Christiansen JK. The facts about fibroids. Presentation and latest management options. *Postgrad Med* 1993; 94: 129–37.
- Matchar DB, Myers ER, Barber MW, Couchman GM, Datta S, Gray RN, et al. Management of uterine fibroids. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001; 34: 1–6.
- Sato F, Miyake H, Nishi M, Kudo R. Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyomas. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 34–7.
- Chen CR, Buck GM, Courcy NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 20–6.
- Hartmann KE, Birnbaum H, Ben-Hamadi R, Wu EQ, Farrell MH, Spalding J, et al. Annual costs associated with diagnosis of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 930–7.
- Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1–0.
- Baird DD, Schectman JM, Dixon D, Sandler DP, Hill MC. African Americans at higher risk than whites for uterine fibroids: ultrasound evidence. *Am J Epidemiol* 1998; 147: S90.
- Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, Somasundaram P, Lynch AM, Harlow BL, Lee H, Stewart EA, Morton CC. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 168.e1.
- Kjerulf KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996; 41: 483.
- Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. Hysterectomy in the United States, 1988–1990. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 549.
- Mecke H, Wallas F, Brocker A, Gertz HP. Pelvicoscopic myoma enucleation: technique, limits, complications. *Geburtsh Frauenheilkd* 1995; 55: 374–9.
- Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is best, when? *Hum Reprod* 2002; 17: 253–9.
- Hirsch HA, Käser O, Klé FA. Atlas der gynäkologischen Operationen, 6. Aufl.; Thieme, Stuttgart New York, 1999.
- Jones MW, Norris HJ. Clinicopathologic study of 28 uterine leiomyosarcomas with metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 243–9.
- Mittal KR, Chen F, Wei JJ, Rijhvan K, Kurvathi R, Streck D, Dermody J, et al. Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyomalike areas. *Modern Pathology* 2009; 22: 1303–11.
- Friedrich M, Villena-Heinsen C, Mink D, Hell K, Schmidt W. Leiomyosarcomas of the female genital tract: a clinical and histopathological study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 470–5.
- Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 399–402.
- Tavassoli FA, Devilee P (eds). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2003.
- Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 204–17.
- Arici A, Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibroblast expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 1006–11.
- Chavez NF, Stewart EA. Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 372–84.
- Luo X, Ding L, Xu J, Chegini N. Gene expression profiling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor-beta. *Endocrinology* 2005; 146: 1097–18.
- Martin Chavez EB, Brum IS, Stoll J, Capp E, Corleta HE. Insulin-like growth factor 1 receptor mRNA expression and autophosphorylation in human myometrium and leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 210–3.
- Fields KR, Neinstein LS. Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9: 195–8.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 435–8.
- Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 359–62.
- Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-Fung S, Laopaiboon M, Vudhikramaksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicenter case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 909–14.
- Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 432–9.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarniero P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996; 7: 440–2.
- Burbank F. Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a common biology? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 138–52.
- Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 100–7.
- Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound screening study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 630–5.
- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 571–88.
- Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, Gentile M, Yan J, Enge M, Taipale M, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011; 334: 252–5.
- Mäkinen N, Heinonen HR, Moore S, Tomlinson IP, van der Spuy ZM, Aaltonen LA. MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients. *Oncotarget* 2011; Epub ahead of print.
- Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 857–60.
- Common AA, Mocarski EJ, Kolin A, Pron G, Soucie J. Therapeutic failure of uterine fibroid embolization caused by underlying leiomyosarcoma. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1449–52.
- Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 414–8.
- Gambone JC, Reiter RC, Lench JB, Moore JG. The impact of a quality assurance process on the frequency and confirmation rate of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 545–50.
- Lee DW, Ozminkowski RJ, Carls GS, Wang S, Gibson TB, Stewart EA. The direct and indirect cost burden of clinically significant and symptomatic uterine fibroids. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 493–506.
- Haney AF. Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millennium. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 835–9.
- Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008; 22: 643–54.
- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424–30.
- Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, et al. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007: 1–122.
- Hoekstra AV, Sefton EC, Berry E, et al. Progestins activate the AKT pathway in leiomyoma cells and promote survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1768–74.
- Yin P, Lin Z, Reierstad S, et al. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1722–30.
- Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babaki-Fard K. Laparoscopic myomectomy fertility results. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 269–75.
- Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 133–7.
- Miller CE. Unmet Therapeutic Needs for Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 11–21.
- Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid (Online)* 2011; 11: 2011. pii: 0814.
- Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2000. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2004; 25. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621007004.pdf?__blob=publicationFile (27.3.2012).
- Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–406.
- Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2001; 16: 770–4.
- Doridot V, Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babaki-Fard K. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 495–500.
- Miller CE. Myomectomy, comparison of open and laparoscopic techniques. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 407–20.
- Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433.
- Broder MS, Goodwin S, Chen G, Tang LJ, Costantino MM, Nguyen MH, Yegul TN, Erberich H. Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (5 Pt 1): 86.

63. Rein DT, Schmidt T, Fleisch M, Wagner R, Janni W. Multimodale Behandlung des Uterus myomatosus. *Frauenarzt* 2009; 50: 752–8.
64. Wortman M, Dagget A. Hysteroscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 3: 39–46.
65. Campusano C, Zapata R, Bianchi M, Badia Jr, Arteaga E. Usefulness of GnRH agonists in preoperative treatment of complicated uterine myomata. *Rev-Chil Obstet Gynecol* 1993; 58: 150–4.
66. Mettler L, Wendland EM, Patel P, Caballero R, Schollmeyer T. Hysteroscopy: an analysis of 2 years experience. *Jsls* 2002; 6: 195–7.
67. Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001; 16: 1489–92.
68. Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Nörsgaard C. Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998; 13: 2102.
69. Olufowobi O, Sharif K, Papaionnou S, Neelakantan D, Mohammed H, Afnan M. Are the anticipated benefits of myomectomy achieved in women of reproductive age? A 5-year review of the results at a UK tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 434.
70. Subramanian S, Clark MA, Isaacson K. Outcome and resource use associated with myomectomy. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 583–7.
71. Cramer SF, Horisznay JA, Leppert P. Epidemiology of uterine leiomyomas. With an etiologic hypothesis. *J Reprod Med* 1995; 40: 595–600.
72. West S, Ruiz R, Parker WH. Abdominal myomectomy in women with very large uterine size. *Fertil Steril* 2006; 85: 36.
73. Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 595.
74. Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 877.
75. Gallinat A, Schmidt T. Operative Behandlungsverfahren für dysfunktionelle uterine Blutungen. Ein Kosten-Nutzen-Vergleich. *Frauenarzt* 2009; 50: 146–9.
76. BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH: BQS-Bundesauswertung 2006 – Gynäkologische Operationen, 2007. <http://www.bqs-outcome.de>.
77. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 229–34.
78. Johnson N, Barlow D, Lethaby A et al. Methods of hysterectomy: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 1478.
79. Gimbel H. Total or subtotal hysterectomy for benign uterine diseases? A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 133–44.
80. Jenkins TR. Laparoscopic supracervical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1875–84.
81. Roovers JP, van der Bom JG, van der Vaart CH, et al. Hysterectomy and sexual wellbeing: prospective observational study of vaginal hysterectomy, subtotal abdominal hysterectomy, and total abdominal hysterectomy. *BMJ* 2003; 327: 774–8.
82. Gitlin MJ, Pashau RO. Psychiatric syndromes linked to reproductive function: a review of current knowledge. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1413–22.
83. De Wilde RL, Huckle J. Brauchen wir die Uterusarterien-Embolisation. *Frauenarzt* 2006; 47: 415.
84. Khastgir G, Studd J. Hysterectomy, ovarian failure, and depression. *Menopause* 1999; 6: 113–22.
85. <http://www.boehli.ch/docs/Menopause.pdf>
86. Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L, Urbanek S. Midterm follow-up study of laparoscopic dissection of uterine vessels for surgical treatment of symptomatic fibroids. *Surg Endosc* 2004; 18: 1349–53.
87. Holub Z, Eim J, Jabor A, Hendl A, Lukac J, Kliment L. Complications and myoma recurrence after laparoscopic uterine artery occlusion for symptomatic myomas. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 55–62.
88. Holub Zdenek, Antonin Jabor, Jan Lukac, Lev Kliment, Stepan Urbanek. Laparoscopic myomectomy with lateral dissection of the uterine artery. *JSLs* 2005; 9: 447–53.
89. Sharp HT. Assessment of new technology in the treatment of idiopathic menorrhagia and uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 990–1003.
90. Dickner SK, Cooper JM, Diaz D. A nonincisional, Doppler-guided transvaginal approach to uterine artery identification and control of uterine perfusion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 55–8.
91. Rossmanith WG, Strecker EP. Stellenwert der Myomembolisation in der individualisierten Myomtherapie. *Frauenarzt* 2008; 49: 608–614.
92. Ravina JH, Herbretau D, Ciraru-Vigneron N, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995; 346: 671–2.
93. Spies JB, Bruno J, Czeyda-Pommersheim F, Magee ST, Ascher SA, Jha RC. Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 933–9.
94. Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, Peterson E, Pron G, Li S, et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 22–33.
95. Ravina JH, Vigneron NC, Aymard A, Le Dref O, Merland JJ. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril* 2000; 73: 1241–3.
96. McLucas B, Goodwin S, Adler L, Rappaport A, Reed R, Perrella R. Pregnancy following uterine fibroid embolization. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74: 1–7.
97. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 387–400.
98. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Pt 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003; 79: 120–7.
99. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 67–76.
100. Walker WJ, McDowell SJ. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1266–71.
101. Kröncke TJ, David M, Ricke J et al. Uterusarterien-Embolisation zur Myombehandlung. Ergebnisse eines radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens (Konsensuspapier). *Frauenarzt* 2006; 47: 412–5.
102. Vetter S, Schultz FW, Strecker EP, Zoetelief J. Optimisation strategies and justification: an example in uterine artery embolisation for fibroids. *Radiation Protection Dosimetry* 2005; 117: 50–3.
103. Law P, Gedroyc WMW, Regan L. Magnetic resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine fibroids. *Lancet* 1999; 354: 2049–50.
104. Hindley JT, Law PA, Hickey M, et al. Clinical outcomes following percutaneous magnetic resonance image guided laser ablation of symptomatic uterine fibroids. *Hum Reprod* 2002; 17: 2737–41.
105. Sewell PE, Ariola RM, Robinette L, Cowan BD. Real-time I-MR-imaging-guided cryoablation of uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 891–93.
106. Zreik TG, Rutherford TJ, Palter SF, et al. Cryomyolysis, a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5: 33–8.
107. Cowan BD. Myomectomy and MRI-Directed Cryotherapy. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 143–8.
108. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermablative technique. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 48–54.
109. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynnen K, et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 1713–9.
110. Fennessy FM, Tempany CM. MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas. *Acad Radiol* 2005; 12: 1158–66.
111. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gastout B, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85: 22–9.
112. Rabinovici J, Inbar Y, Revel A, Zalel Y, Gomori JM, Itzhak Y, et al. Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 771–7.
113. Stewart EA, Gastout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 279–87.
114. Morita Y, Nakamura T. Introduction of ExAblate® 2000 dramatically increases revenues of OB/GYN Department in one year. *InSight Clin Rep* 2006; 2 (1).
115. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gastout BS, Stewart EA, for the MRgFUS Study Group. Pregnancy Outcome After Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) for Conservative Treatment of Uterine Fibroids. *Fertil Steril* 2010; 93: 199–209.
116. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, Schiff E, Hananel A, Freundlich D. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 1255–9.
117. Gavrilova-Jordan LP, Rose CH, Traynor KD, Brost BC, Gastout BS. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. *J Perinatol* 2007; 27: 59–61.
118. Morita Y, Ito N, Ohashi H. Pregnancy following MR guided focused ultrasound surgery for a uterine fibroid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 56–7.
119. Hanstede MM, Tempany CM, Stewart EA. Focused ultrasound surgery of intramural leiomyomas may facilitate fertility: a case report. *Fertil Steril* 2007; 88: 497.
120. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005; 26: 423–38.
121. Kovacs KA, Lengyel F, Kornyei JL, et al. Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87: 233–40.
122. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 78–85.
123. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 637–41.
124. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 89–96.
125. Matsuo H, Maruo T, Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 293–9.
126. Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68: 817–24.
127. Chegini N, Ma C, Tang XM, Williams RS. Effects of GnRH analogues, „add-back“ steroid therapy, antiestrogen and anti-progestins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor- β expression. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 1071–8.
128. Xu Q, Takekida S, Ohara N, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly (adenosine 52-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 953–61.
129. Chen W, Ohara N, Wang J, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1296–304.
130. Sasaki H, Ohara N, Xu Q, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil activates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated signaling pathway in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 616–23.
131. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2844–50.
132. Yin P, Lin Z, Reierstad S, et al. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1722–30.
133. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1217–23.
134. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986; 293: 359–62.

135. Sayed GH, Zakhera MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 126–30.
136. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 41–55.
137. Lahteenmaki P, Haukkanen M, Puolakka J, et al. Open randomised study of use of levonorgestrel-releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122–6.
138. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia; a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 273–7.
139. Goni AZ, Lacruz RL, Paricio JJ, Hernandez Rivas FJ. The levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia. *Gyn Endocrinol* 2009; 25: 581–6.
140. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Sirkku V, Yliskoski M, Paavonen J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA* 2004; 291: 1503–4.
141. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Preoperative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000547.
142. Filicori M, Hall DA, Longhin JS, et al. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 726–7.
143. Maheux R, Guilletoleau C, Lemay A, et al. Regression of leiomyomata uteri following hypogonadism induced by repetitive LHRH agonist treatment: preliminary report. *Fertil Steril* 1984; 42: 644–6.
144. Friedman AJ, Barbieri RL, Benacerraf BR. Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1987; 48: 560–4.
145. Schlaff WD, Zerhouni EA, Huth JA, et al. A placebo-controlled trial of a depot gonadotropin-releasing hormone analogue (leuprolide) in the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 856–62.
146. Stovall TG, Muneyirici-Delale O, Summit RL Jr, Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 65–71.
147. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Fine C, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: A prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin “add-back” for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9: 1618–25.
148. Matta WH, Shaw RW, Nye M. Long-term follow-up of patients with uterine fibroids after treatment with the LHRH agonist buserelin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 200–6.
149. Shaw RW. Gonadotrophin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids. *Obstet Gynaecol* 1998; 12: 245–68.
150. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group*. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 16–24.
151. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 111–8.
152. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 2004; 19: 1308–14.
153. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, et al. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1997; 12: 2028–35.
154. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1129–36.
155. Nieman LK, Blocker W, Nansel T, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011; 95: 767.e1–772.e1.
156. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.
157. Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003; 68: 981–93.
158. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 318–24.
159. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.
160. Ioffe OB, Zaino RJ, Mutter GL. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol* 2009; 22: 450–9.
161. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogesterins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188: 111–23.
162. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogesterone/antiglucocorticoid activity and progesterin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88: 277–88.
163. Gainer EE, Ulmann A. Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids* 2003; 68: 1005–11.
164. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3582–9.
165. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzik DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1381–7.
166. Yoshida S, Ohara N, Xu Q, et al. Celltype specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 260–73.
167. Donnez J, Tatarchuk TT, Bouchard P, Puscasiu L, Nataliya F, Zakharenko T, et al. for the PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
168. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. for the PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
169. Musallam Khaled M, Tamim HM, Richards T, Spahn R, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and post-operative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*, DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61381-0.
170. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, Carbone IF, Di Lieto A. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 44–7.
171. Kanaoka Y, Hirai K, Ishiko O. Microwave endometrial ablation for an enlarged uterus. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 269: 39–42.
172. Cook JR, Franz G, Seman EI. Pregnancy following endometrial ablation: case history and literature review. *Obstet Gynecol Survey* 2003; 58: 551–6.
173. Magos A, O'Connor H. Endometrium resection, Operationstechnik. In: Die endoskopischen Operationen in der Gynäkologie. Urban & Fischer, München-Jena, 2000; 418–26.
174. Pinion SB, Parkin DE, Abramovich DR, Najj A, Alexander DA, Russell IT. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Br Med J* 1994; 309: 979–83.
175. O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL, McPherson K. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997; 349: 897–901.
176. Middleton LJ, Chapaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, et al. Hysterectomy, endometrial destruction and Mirena for heavy menstrual bleeding: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Br Med J* 2010; 341: c3929.
177. Overton C, Hargreaves J, Maresh M. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study Minimally Invasive Surgical Techniques – Laser, EndoThermal or Endoresection. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1351–9.
178. Onofriescu M. New endometrial ablation techniques in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Rev Med Clin Soc Med Nat lasi* 2004; 108: 224–9.
179. Cooper K, Lee A, Chien P, Raja E, Timmaraju V, Bhattacharya S. Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BJOG* 2011; 118: 1171–9.
180. Uhl B. Eingriffe am Uterus. In: OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart, New York 2004; 150–201.
181. Reid PC. Endometrial ablation in England – coming of age? An examination of hospital episode statistics 1989/1990 to 2004/2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 191–4.
182. Lethaby A, Hickey M, Garry R. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD001501.
183. Shaamash AH, Sayed EH. Prediction of successful menorrhagia treatment after thermal balloon endometrial ablation. *Obstet Gynaecol Res* 2004; 3: 210–6.
184. Huckle J. Alternative Methoden der Endometriumablation. In: Eckstein J, Huckle J (Hrsg). Die endoskopische Operationen in der Gynäkologie. Urban & Fischer, München-Jena, 2000; 438–47.
185. Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4): CD001501.
186. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD000400.
187. Scialli AR, Jestila KJ. Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1995; 64: 313–20.
188. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (1): CD001016.
189. Frishman GN, Jurema MW. Myomas and myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 443–56.
190. Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995; 85: 631–5.
191. Endrikat J, Vilos G, Muysers C, Fortier M, Solomayer E, Lukkari-Lax E. The levonorgestrel-releasing intrauterine system provides a reliable, long-term treatment option for women with idiopathic menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 117–21.
192. Shaaban MM, Zakhera MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 2011; 83: 48–54.
193. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879–88.
194. Römer T. Erfahrungen und Empfehlungen zur Anwendung des Levonorgestrel Intrauterinsystems. *Thieme Praxis Report* 2009; 1: 1–24.
195. Vilos GA, Marks J, Tureanu V, Abu-Rafea B, Vilos AG. The levonorgestrel intrauterine system is an effective treatment in selected obese women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 75–80.
196. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. *Contraception* 2011; 83: 242–7.
197. Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril* 2008; 90: 673–7.
198. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19; (2): CD003855.
199. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 734–9.
200. van Dongen H, Janssen CA, Smeets MJ, Emanuel MH, Jansen FW. The clinical relevance of hysteroscopic polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *BJOG* 2009; 116: 1387–90.
201. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, Bhagwat D, Everton D, Burke LB, Cowan P, Farrar JT, Hertz S, Max MB, Rappaport BA, Melzack R. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain* 2009; 144: 35–42.
202. 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: 947–53.
203. Clarke B, McCluggage WG. Iatrogenic lesions and artefacts in gynaecological pathology. *J Clin Pathol* 2009; 62: 104–12.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)