

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Intermittierende Gabe von Ulipristalacetat zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Hypermenorrhoe durch Uterus myomatosus Gemeinsame Stellungnahme der DGGGEF e.V. und des BVF e.V.

Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bohlmann MK
Egarter C, König K, Mueck AO, Peters K, Römer T
Sänger N, Schollmeyer T (†), Tinneberg HR
Wallwiener M

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2015; 12 (2), 65-73

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



Intermittierende Gabe von Ulipristalacetat zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Hypermenorrhoe durch Uterus myomatosus

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

T. Rabe¹ (federführend) unter Mitarbeit des Arbeitskreises „Konservative Myomtherapie und Hypermenorrhoe“ (in alphabetischer Reihenfolge):

H.-J. Ahrendt², C. Albring³, J. Bitzer⁴, M. Bohlmann⁵, C. Egarter⁶, K. König⁷, A. O. Mueck⁸, K. Peters⁹, T. Römer¹⁰, N. Sängner¹¹, T. Schollmeyer^(†), H.-R. Tinneberg¹², M. Wallwiener¹

In Europa leiden ca. 24 Millionen Frauen, in Nordamerika mehr als 20 Millionen Frauen im Alter von 35–55 Jahren an Uterus-Myomen; dies sind 40 % aller Frauen dieser Altersgruppe. Myombedingte Symptome 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.

Zwei randomisierte Doppelblindstudien haben 2012 die Wirksamkeit des Progesteron-Rezeptor-Modulators Ulipristalacetat (UPA) zur Behandlung von Uterus-Myomen bei Frauen, für die eine OP vorgesehen ist, 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 Uterus-Myome um 40 % innerhalb von 3 Monaten schien auch 6 Monate nach Absetzen der Präparate nachweisbar zu sein. Ein Präparat in einer Dosierung von 5 mg Ulipristalacetat steht als Esmya[®] seit dem Frühjahr 2012 zur Behandlung von symptomatischen Leiomyomen bei Frauen, die für eine OP vorgesehen sind, zur Verfügung.

Die PEARL-III-Studien untersuchten die Blutungskontrolle, Myomreduktion, Lebensqualität und Schmerzreduktion bei symptomatischen Myompatientinnen über 4 UPA-Behandlungszyklen (10 mg/Tag) à 3 Monate, gefolgt von 10 Tagen 10 mg Norethisteronacetat (NETA) und jeweils 2 Menstruationszyklen Behandlungspause sowie einer Follow-up-Untersuchung. Die NETA-Behandlung hatte keinen Effekt auf die primären und sekundären Studienparameter. Während der Studie wurde bei 94 % der Patientinnen eine Blutungskontrolle erzielt, bei 90 % trat eine Amenorrhoe auf. Die Volumenreduktion (Median) der 3 größten Myome nach 4 Behandlungszyklen lag bei 72 %. 80 % der Patientinnen zeigten eine Volumenreduktion von ≥ 25 %. Bei 95 % der Patientinnen erwies sich eine Operation im gesamten Beobachtungszeitraum als nicht notwendig. Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit ergaben keine besonderen Risiken und das Nebenwirkungsprofil unterschied sich nicht von dem der PEARL-I- und -II-Studie. Die Verträglichkeit von UPA nimmt mit wiederholter Gabe zu.

Die Frauen berichteten in der PEARL-III-Studie auch über wesentliche Verbesserungen der Lebensqualität einschließlich Reduktion von Schmerz, Angst und Depression während der Behandlung. Die UFS-QOL-Scores zu Beginn der Studie waren etwas weniger stark ausgeprägt als in einigen früheren Studien. Am Ende der UPA-Behandlungszyklen waren die Schwere der Symptome und die Lebensqualität-Scores vergleichbar mit denjenigen bei der Nachuntersuchung von Patientinnen, die sich einer Hysterektomie, Myomektomie, Gebärmutter-Embolisation oder einem fokussierten Ultraschall hoher Intensität unterzogen haben.

Seit dem 28.1.2014 besteht somit eine Änderung der Zulassung auf einen weiteren 3-monatigen Therapiezyklus bei symptomatischen Patientinnen mit Uterus myomatosus, die für eine Operation vorgesehen sind.

Schlüsselwörter: Uterus myomatosus, Hypermenorrhoe, Anämie, Progesteron-Rezeptor-Modulator, Amenorrhoe

Intermittent Treatment with Ulipristal acetate for conservative Treatment of Uterine Leiomyoma and Bleeding Control in Patients with Hypermenorrhoea caused by Uterine Leiomyoma. Approximately 24 million women in Europe and more than 20 million women in North America between the ages of 35 and 55 years suffer from uterine myomas; this is 40% of all women in this age group. Myoma-derived symptoms distinguish themselves by strong uterine bleeding, anaemia, pain and infertility. Thereby the quality of life of many women is impaired to a high extent and in many cases this ultimately leads to the performance of a hysterectomy.

Two randomised double-blind studies published in 2012 demonstrated the efficacy of the progesterone receptor modulator ulipristal acetate in the treatment of uterine myomas in women who were eligible for surgery in order to control their hypermenorrhoea. Considerable side effects were not seen to occur over the course of 3 months with dosages of 5 as well as 10 mg of UPA. A reduction of the uterine bleeding was already observed after 7 days, along with a volume reduction by 40% in the uterine myomas within 3 months, which also appeared to be sustained for 6 months after the end of treatment. Esmya[®], a preparation with a dosage of 5 mg ulipristal acetate, was approved by the EMA for the preoperative treatment of symptomatic leiomyoma in spring 2012.

The PEARL-III studies examined the control of bleeding, volume reduction in myoma, quality of life and pain-reduction in symptomatic myoma patients after 4 courses of UPA treatment cycles (10 mg/day). Each 3 month treatment cycle was followed by 10 days of double blind treatment with either 10 mg norethisterone acetate (NETA) or Placebo and a treatment-free period of two menstrual cycles. The follow-up period was three months after the end of the forth treatment course. The NETA therapy had no effect on the primary and secondary study parameters. During the study, a control of the bleeding could be

Alle Links zuletzt gesehen: 26.01.2015

Eingegangen: 3. April 2014; akzeptiert nach Revision: 24. September 2014

Aus: ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg; ²Praxis für Frauenheilkunde, Klinische Forschung und Weiterbildung, Magdeburg; ³Berufsverband der Frauenärzte e. V. Hannover; ⁴Basel, CH; ⁵Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Lübeck; ⁶Abt. f. Gyn. Endokrinologie u. Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Wien, A; ⁷Berufsverband der Frauenärzte e.V., Steinbach/Ts; ⁸Zentrum für Frauengesundheit, Universitätsklinik Tübingen; ⁹Hamburg; ¹⁰Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal gGmbH, Köln; ¹¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Frankfurt/M.; ¹²Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Gießen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440; E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

achieved in 94% of the patients, and 90% were seen to develop amenorrhea. The volume-reduction (median) in the 3 largest myomas after 4 treatment cycles was about 72%. 80% of the patients demonstrated a reduction in volume of $\geq 25\%$. In 95% of the patients, an operation was no longer necessary during the entire study period. Drug-safety examinations did not reveal any particular risks and the profile of side-effects showed no differences to those found in the PEARL-I and PEARL-II studies. The tolerance of UPA increases with repeated administrations.

In the PEARL-III study, women also reported on essential improvements in the quality of life including a reduction of pain, fear and depression during the treatment. The UFS QOL scores at the beginning of the study were slightly less severe than in some former studies. At the end of the UPA treatment cycles, the severity of the symptoms and the quality of life scores were comparable with those seen in follow-ups for patients who had been subjected to a hysterectomy, myomectomy, embolisation of the uterus or following a focused high-intensity ultrasonography.

Since 28/01/2014, there is now a change in the authorization for a further 3-month cycle of therapy in symptomatic patients with uterine myomas, who are eligible for surgery. **J Reproduktionsmed Endokrinol Online 2015; 12 (2): 65–73.**

Key words: uterus myomatosus, hypermenorrhoea, anaemia, progesterone receptor modulator, amenorrhea

■ Einleitung

Uterine Leiomyome sind gutartige, hormonsensitive Tumore der glatten Muskulatur, die bei 20–40 % der Frauen im gebärfähigen Alter auftreten [1, 2]. Somit sind Myome bei Frauen im reproduktiven Alter die häufigsten gutartigen Tumoren des Uterus. Die häufigsten Begleitsymptome sind Menorrhagie und Eisenmangelanämie, die durch eine alleinige Eisensubstitution manchmal nicht ausreichend behandelt werden können [3–5]. Starke Menstruationsblutungen führen zu häufigeren Arztbesuchen und einem höheren Arbeitszeitausfall [5]. Weitere Symptome sind u. a. Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhoe, Druckgefühl, Pollakisurie, Nykturie, Obstipation sowie je nach Sitz und Größe der Myome ein negativer Einfluss auf die Fertilität. Die Lebensqualität wird deutlich eingeschränkt [6–9].

■ Therapieoptionen

Die Behandlungsstrategien bestanden in erster Linie aus chirurgischen und radiologischen Verfahren; die Möglichkeiten für eine medikamentöse Behandlung waren beschränkt (Tab. 1) [3, 9–13].

■ PEARL-I- und -II-Studie

Im Jahr 2012 hatten Rabe et al. [14] die Ergebnisse der PEARL-I- und -II-Studie vorgestellt.

Studienbeschreibung

Der Studienaufbau der PEARL-I-, -II- und -III-Studien und die wichtigsten Studienergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt, jene der PEARL-III-Studie zeigt Abbildung 1.

Studienaufbau

– Europäische intermittierende offene Langzeittherapie mit 10 mg UPA über je 3 Monate über 4 Zyklen bei 209 Pa-

tientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus einschließlich einer starken Hypermenorrhoe

- Direkt nach Gabe von Ulipristalacetat (UPA) randomisierte, doppelblinde Gabe von Norethisteronacetat (10 mg/Tag) über 10 Tage vs. Placebo
- PEARL-III- und PEARL-III-Extension-Studie (“open label”)

Studienziel

Ziel dieser multizentrischen klinischen Phase-III-Studien war,

- die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Langzeittherapie mit 10 mg UPA pro Tag für jeweils 3 Monate zur Behandlung von symptomatischen Uterus-Myomen zu untersuchen, und
- den klinischen Nutzen einer 10-tägigen NETA-Gabe hinsichtlich der Reversibilität eines eventuellen Anti-Progesteron-Effekts von UPA auf das Endometrium und hinsichtlich des Einflusses auf die Periodenblutung nach Therapieende zu beurteilen.
- Endometriumhistologie

■ Ergebnisse der PEARL-III-Studie

Die PEARL-III-Studie untersuchte die Blutungskontrolle und die Myomvolumenreduktion.

Blutungskontrolle (Abb. 2a)

- Hohe Amenorrhoe-Rate: 79 % der Patientinnen zeigten eine Amenorrhoe nach dem ersten Behandlungszyklus und 88–90 % nach den wiederholten Gaben.
- Eintritt einer Amenorrhoe innerhalb von 10 Tagen nach 10 mg UPA, wobei die durchschnittliche Zeit bis zum Blutungsstopp (Median in Tagen) im ersten UPA-Zyklus bei 9,4 (Median 4,0) und im vierten UPA-Zyklus bei 4,2 (Median 2,0) Tagen lag.

- Effektive Blutungskontrolle: Bei 94 % der Patientinnen konnte die Blutung kontrolliert werden (Amenorrhoe oder nur Spotting am Ende eines jeden Therapiezyklus).
- Positiver Effekt durch wiederholte Gabe: Die Blutungsstärke in der therapiefreien Zeit nahm nach jedem UPA-Behandlungszyklus weiter ab.

Myomvolumen und volumenbedingte Symptomatik (Abb. 2b)

- Klinische Größenreduktion der 3 größten Myome: Nach 4 Behandlungszyklen erreichten 70 % der Patientinnen eine Volumenreduktion der 3 größten Myome um mehr als 50 %. Welchen Einfluss hierbei mögliche Dropout-Fälle haben, bei denen es zu keiner Volumenreduktion des Myoms kam, kann derzeit nicht beurteilt werden.
- Effekt durch wiederholte Gabe: Von den 132 Patientinnen, die an PEARL-III-Ext. teilnahmen, wurde bei 130 vag. US durchgeführt: Volumenreduktion der 3 größten Myome = 49,9 %. Von den 204 Patientinnen, die an PEARL III teilnahmen, wurde bei 194 ein vag. US durchgeführt: Volumenreduktion der 3 größten Myome = 45,1 %.
- Anhaltender Effekt: Die Nachbeobachtung betrug, im Gegensatz zu früheren Studien, nur 3 Monate. In diesem Zeitraum zeigten sich keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt.
- Weniger Schmerzen: Die deutliche Schmerzreduktion im ersten Behandlungszyklus hielt bei wiederholter Gabe an.
- Symptome wie Inkontinenz und Dyspareunie korrelieren mit dem Myomvolumen [15]. Hierbei spielen sicherlich die Größe, Anzahl und die topographische Lage der Myome eine Rolle.

Tabelle 1: Unterschiedliche Therapieoptionen bei Leiomyomen des Uterus. © Thomas Rabe

Therapieansatz	Geeignete Patientengruppe	Vorteile	Nachteile	Mögliche Konsequenzen für Fertilität und nachfolgende Schwangerschaften
Ulipristalacetat (5 mg/Tag)	Anwendung bei Myompatientinnen mit mittlerer bis starker Symptomatik zur Therapie bei Frauen, die für eine OP vorgesehen sind	Nicht-chirurgisch	Therapie ist derzeit auf 2 Behandlungszyklen à 3 Monate begrenzt (Anm.: Studien zur Intervalltherapie laufen derzeit)	Erste Kasuistiken sind hier beschrieben; weitere Daten sind in Vorbereitung
GnRH-Agonisten	Präoperative Therapie bei jungen oder prämenopausalen Frauen	Nicht-chirurgisch	– Zeitlich begrenzte Behandlung mit erneutem Myomwachstum nach Absetzen – Nebenwirkungen – Erschwerte nachfolgende Chirurgie durch Fibrose des Myoms zum Myometrium	Keine
GnRH-Agonisten + Estrogen/Gestagen-gabe („add back“)	Präoperative Therapie bei jungen oder prämenopausalen Frauen	Nicht-chirurgisch	– Zeitlich begrenzte Behandlung mit erneutem Myomwachstum nach Absetzen – Erschwerte nachfolgende Chirurgie durch Fibrose des Myoms zum Myometrium	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
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 ohne Größeneinschränkung – Entfernung kleinerer Myome auch ambulant endoskopisch möglich	Fertilitätserhalt	– Myomrezidive möglich – Chirurgische Morbidität – Risiko einer Uterus-Ruptur bei allen Myomen – Bei Hinterwandmyomen häufiger als bei Vorderwandmyomen – Adhäsionsbildung	– Risiko einer Uterus-Ruptur bei nachfolgender Schwangerschaft – Einzige Methode, bei der das Myom definitiv entfernt wird – Adhäsionsbildung kann Fertilität beeinträchtigen
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 Uterus-Ruptur während der Schwangerschaft – Pathologische Plazentaentwicklung
UAE („uterine artery embolization“)	Frauen mit kleinen Myomen (< 8 cm), ohne subseröse, submuköse Lage oder gestielt	Der gesamte Uterus wird therapiert, kein Blutverlust und kein chirurgischer Eingriff mit Eröffnung der Bauchhöhle.	– Schmerzen – Mögliches Postembolisations-Syndrom – Mögliche schwerwiegende Komplikationen – Auswirkungen auf Fertilität muss noch untersucht werden – Kostenintensiv – Häufige Rate an Zweiteingriffen – Durchführung nur durch spezialisierten Radiologen – Spätfolgen einer Myom-Nekrose nicht bekannt	– Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz – Nekrosenbildung – Pathologische Plazentaentwicklung – Risiko einer Uterus-Ruptur bei nachfolgender Schwangerschaft
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 – Spätfolgen einer Myom-Nekrose nicht bekannt	– Keine Daten – Risiko einer Uterus-Ruptur bei nachfolgender Schwangerschaft
MRgFUS („magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery“) bzw. HIFU („high-intensity focused ultrasound“)	Frauen mit kleinen Myomen (> 3–< 10 cm)	– Ohne intraabdominellen chirurgischen Eingriff – Kein Blutverlust – Patientin rasch wieder einsatzfähig	– Fertilität unklar – Rezidivrate unklar – Kostenintensiv – Unzureichende Langzeitdaten – Durchführung nur durch spezialisierte Radiologen – Spätfolgen einer Myom-Nekrose nicht bekannt	– Derzeit noch keine ausreichenden Daten – Risiko einer Uterus-Ruptur bei nachfolgender Schwangerschaft
Orale hormonale Kontrazeptiva	Patientinnen mit kleineren Myomen und Blutungsstörungen	– Nicht-chirurgisch – Kontrazeption: gute, auch präventive Wirkung bei leichten bis mittelschweren Blutungsstörungen	– Durchbruchblutungen möglich, insbesondere bei submukösen Myomen – Einfluss auf Myomwachstum fraglich	Keine

Tabelle 2: PEARL-I-, -II- und -III-Studien. ©Thomas Rabe

Studie	Studienaufbau	Ergebnisse
PEARL-I	Studienaufbau: Randomisierte Vergleichsstudie zur Beurteilung des Therapieerfolgs von 5 bzw. 10 mg Ulipristalacetat im Vergleich zu Placebo bei Anwendung über 12 Wochen bei Patientinnen mit Uterus myomatosus, die für eine Operation vorgesehen sind. Primäre Studienziele: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem UPA im Vergleich zu Placebo zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen bei Patientinnen, die für eine Operation vorgesehen waren. Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anteil an Patientinnen mit Blutungskontrolle in Woche 13. Wirksamkeitsendpunkte: – Reduktion des Myomvolumens in Woche 13, beurteilt anhand von Magnetresonanztomographien (MRT) – Blutungsmuster (28 Tage PBAC) – Amnorrhoe-Rate (PBAC ≤ 2 in Woche 9 und 13) – Reduktion des Uterus- und Myomvolumens (Anteil der Frauen mit mindestens 25%-Reduktion) – Veränderung des Hämoglobin-, Hämatokrit- und Ferritin-Wertes – Schmerzen – Lebensqualität Studienzentren: Europa	Bei der Studie wurden die Blutungskontrolle und die Abnahme des Myomvolumens untersucht. Blutungskontrolle: Bei symptomatischen Patientinnen mit Hypermenorrhoe kam es nach 13 Wochen zu einer Kontrolle der Hypermenorrhoe bei 91 % der Frauen unter 5 mg Ulipristalacetat, bei 92 % der Frauen unter 10 mg Ulipristalacetat und bei 19 % der Frauen unter Placebo ($p < 0,001$ für den Vergleich jeder Ulipristalacetat-Dosis mit Placebo). Die Amenorrhoe-Raten lagen bei 73 %, 82 % bzw. 6 % (für 5 mg UPA, 10 mg UPA und Placebo), wobei die Amenorrhoe bei den meisten Patientinnen, die Ulipristalacetat erhielten, innerhalb von 10 Tagen eintrat. Myomgesamt volumen (MRT-Untersuchung): Die Veränderungen des Gesamtvolumens der Myome (im Median) betrugen –21 %, –12 % und +3 % ($p = 0,002$ für den Vergleich von 5 mg Ulipristalacetat mit Placebo und $p = 0,006$ für den Vergleich von 10 mg Ulipristalacetat mit Placebo). Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Ulipristalacetat über einen Zeitraum von 13 Wochen führte zu einer wirksamen Kontrolle von exzessiven, durch Uterus-Myome ausgelösten Blutungen und reduzierte zugleich die Myomgröße.
PEARL-II	Studienaufbau: Randomisierte Vergleichsstudie zur Beurteilung des Therapieerfolgs von 5 bzw. 10 mg Ulipristalacetat im Vergleich zu Leuprorelinacetat bei Anwendung über 12 Wochen bei Patientinnen mit Uterus myomatosus, die für eine Operation vorgesehen sind. Primäre Studienziele: Nachweis der Wirksamkeit (non-inferiority) von UPA vs. GnRHa zur Reduktion von verstärkten uterinen Blutungen vor einer Operation; Nachweis der Wirksamkeit (superior) hinsichtlich Sicherheit und Tolerabilität in Bezug auf Hitzewallungen und Estrogenspiegel. Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Anteil an Patientinnen mit Blutungskontrolle in Woche 13. Wirksamkeitsendpunkte: – Blutungsmuster (28 Tage PBAC) – Amnorrhoe-Rate (PBAC ≤ 2 in Woche 9 und 13) – Änderungen gegenüber dem Ausgangszeitpunkt bezüglich Myom- und Uterusvolumen (basierend auf Ultraschalluntersuchungen) – Reduktion des Uterus- und Myomvolumens (Anteil der Frauen mit mindestens 25%-Reduktion) – Veränderung des Hämoglobin-, Hämatokrit- und Ferritin-Wertes – globaler Schmerz-Score – Uterusmyom-Symptom- und Lebensqualität-Fragebogen Studienzentren: Europa	Bei der Studie wurden die Blutungskontrolle und die Abnahme des Myomvolumens untersucht. Blutungskontrolle: Sowohl die tägliche 5-mg- als auch die tägliche 10-mg-Dosis Ulipristalacetat war gegenüber der 1x monatlichen Verabreichung von Leuprorelinacetat hinsichtlich der uterinen Blutungskontrolle nicht unterlegen und löste signifikant weniger häufig Hitzewallungen aus. In allen 3 Studiengruppen waren die Ansprechraten auf die Behandlung gut, wobei PBAC-Scores unter 75 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) nach 13 Wochen bei 90 % der Patientinnen unter 5 mg Ulipristalacetat, bei 98 % unter 10 mg Ulipristalacetat und bei 89 % unter Leuprorelinacetat beobachtet wurden. Myomvolumen (der 3 größten Myome; Ultraschallmessung): Alle 3 Therapieformen führten zu einer Verringerung des Uterusvolumens, wenngleich diese Abnahme in der Leuprolinacetat-Gruppe ausgeprägter war als in den Ulipristalacetat-Gruppen. In allen 3 Gruppen ließ sich eine Reduktion des Gesamtvolumens der 3 größten Myome ohne signifikante Gruppenunterschiede verzeichnen. In exploratorischen Analysen in der Subpopulation von Patientinnen, die sich keinem Eingriff unterzogen, begannen sich die Myome ungefähr 1 Monat nach der letzten Dosis Leuprorelinacetat zu vergrößern. Hingegen schien die Reduktion des Myomvolumens bei der Mehrzahl der Patientinnen unter Ulipristalacetat für die nächsten 6 Monate nach Therapieende anzuhalten. Diese Befunde lassen sich möglicherweise durch die Apoptose von Leiomyomzellen erklären.
PEARL-III	Studienaufbau: Offene Phase-III-Studie bei symptomatischen Myompatientinnen über 4 UPA-Behandlungszyklen (10 mg/Tag) von je 3 Monaten, gefolgt von 10 Tagen 10 mg NETA und einer Behandlungspause von je 2 Menstruationszyklen sowie Follow-up-Untersuchung Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Amenorrhoe: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit Amenorrhoe am Ende jedes UPA-Behandlungszyklus Primäre Studienziele: Untersuchung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Langzeit-Therapie mit 10 mg Ulipristalacetat (UPA) pro Tag für jeweils 12 Wochen zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen und Beurteilung des klinischen Nutzens einer 10-tägigen NETA-Gabe hinsichtlich der Reversibilität eines eventuellen Anti-Progesteron-Effekts von Ulipristalacetat auf das Endometrium und hinsichtlich des Einflusses auf die Periodenblutung nach Therapieende. Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt: Myomvolumen-Reduktion (gemessen per Sonographie); Schmerz; Lebensqualität; Endometriumhistologie Studienzentren: Europa	Bei der Studie wurden die Blutungskontrolle, die Abnahme des Myomvolumens, Einfluss auf die Lebensqualität, die Arzneimittelsicherheit und eine mögliche Wirkung einer anschließenden Gabe von 10 mg Norethisteronacetat (NETA) untersucht. Blutungskontrolle: Bei 94 % der Patientinnen Blutungskontrolle, bei 90 % trat eine Amenorrhoe auf. Myomvolumen: Eine mediane Volumen-Reduktion fand sich bei 72 % der Patientinnen. Lebensqualität: 80 % der Patientinnen zeigten eine klinisch signifikante Volumenreduktion von ≥ 25 %. 95 % der Patientinnen wurden nicht operiert. Arzneimittelsicherheit: ansteigende Verträglichkeit. Keine klinisch relevanten Nebenwirkungen. Norethisteronacetat (10 mg/Tag) über 10 Tage am Ende jeden Therapiezyklus hatte keine positive/negative Wirkung auf das Schrumpfen der Myome und die Blutungskontrolle. Seit dem 28.1.2014 Änderung der Zulassung auf einen weiteren Therapiezyklus bei symptomatischen Patientinnen mit Uterus myomatosus, die für eine Operation vorgesehen sind.

Symptom: Eingeschränkte Lebensqualität

Die Analyse der Lebensqualität erfolgte zu mehreren Zeitpunkten im Verlauf der Studien über 3 spezifische Scores. Der validierte Fragebogen zur Lebensqualität bei Uterus myomatosus (UFS-QoL) erfasst die Bereiche Blutungen, Unterbauschmerzen, Miktionsfrequenz und Abgeschlagenheit. Der allgemeine gesundheitsbezogene Fragebogen zur Lebensqualität (HRQL) beinhaltet Aspekte zu Besorgnis, Aktivität, Energie/Stimmung, Selbstbestimmung, Selbstbewusstsein und sexueller Aktivität. Darüber hinaus erfasst der anerkannte EQ-5D-Fragebogen Lebensqualität durch Aktivitäten im Alltag wie Beweglichkeit/Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen und Beruf und Freizeitaktivitäten nachzugehen, aber auch Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Depressionen.

Dass Myome die Lebensqualität einschränken, ist hinlänglich bekannt [16]. In der PEARL-III-Studie zeigten alle 3 verwendeten Scores eine deutlich reduzierte Lebensqualität vor Therapiebeginn.

Unter der Therapie hat sich die Lebensqualität in der PEARL-III-Studie normalisiert und es wurde das Niveau gesunder Frauen erreicht (UFS-QoL). Hierbei konnte auch eine Reduktion von Angst und Depressionen nachgewiesen werden (EQ-5D).

Es hätte erwartet werden können, dass die myombedingten Symptome zumindest teilweise in den Behandlungspausen zurückkehren würden. Allerdings verringerte sich die Stärke der Menstruationsblutung nach jedem Behandlungszyklus weiter. Darüber hinaus zeigte sich 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus, dass die Myomvolumenreduktion und die Verbesserungen der Schmerzen und der Lebensqualität weitestgehend anhielten.

Endometriumveränderungen

In der PEARL-I-Studie war die mittlere Endometriumdicke zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bei einem kleinen Teil der Patientinnen, die Ulipristalacetat erhielten, lag die Endometriumdicke in Woche 13 über 16 mm; in allen Fällen bildeten sich diese bis zur Woche 26 oder 38 zurück. In Woche 13 wiesen die zentral begutachteten Biop-

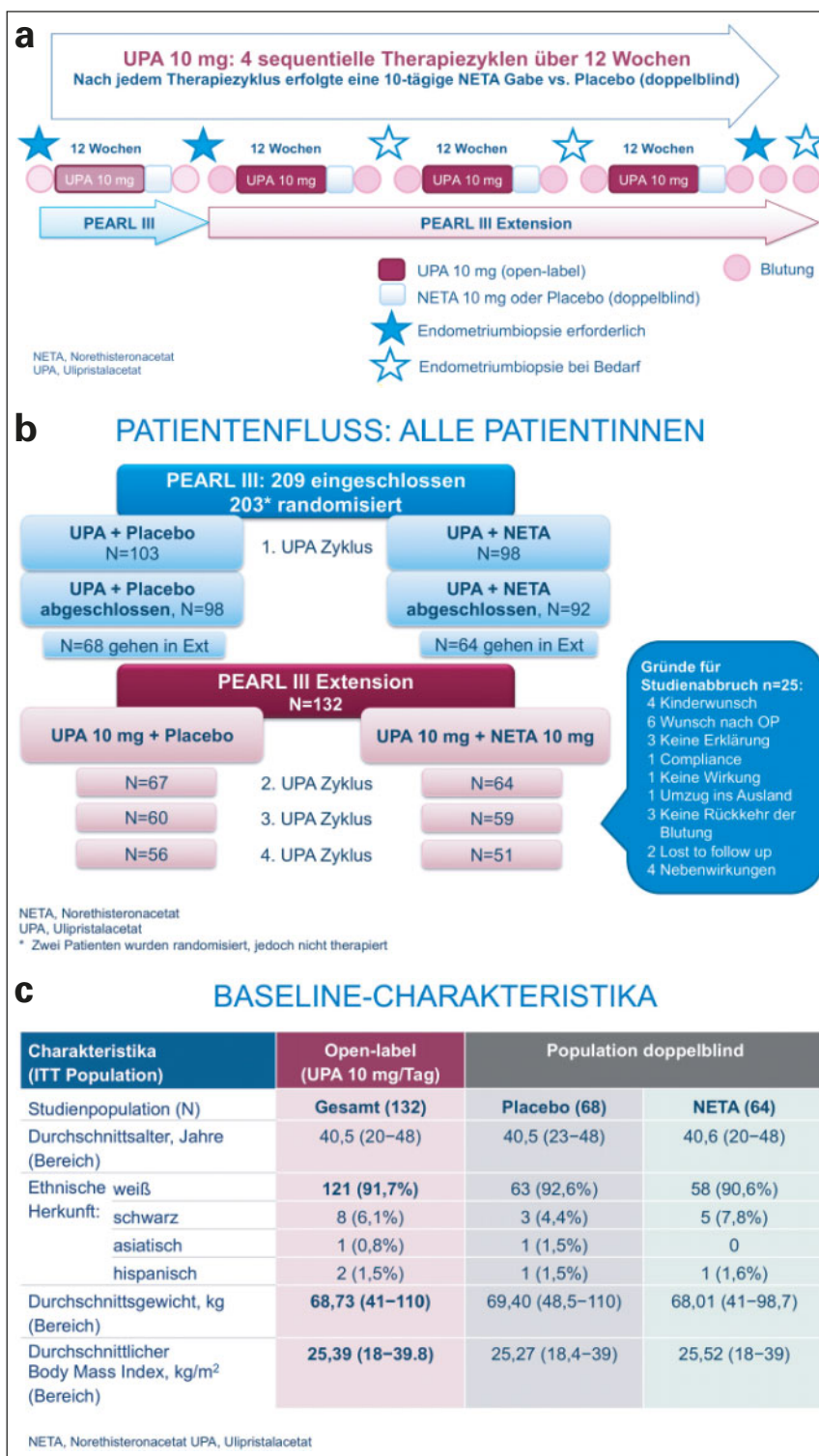


Abbildung 1: (a): PEARL-III-Studie: Hierbei ging es um die Frage, ob 10 mg UPA über 3 Monate, gefolgt von einer 10-tägigen Gabe von 10 mg NETA in einer Doppelblindstudie die endometriale Stabilität verbessert und die möglichen PAEC-Veränderungen am Endometrium aufhebt. In der PEARL-III-Extension-Studie wurde dann diese Behandlung mit der 2. Menstruation nach dem Ende der 1. UPA-Behandlung insgesamt noch 3x wiederholt mit dem Ziel, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Langzeittherapie mit 10 mg Ulipristalacetat (UPA) pro Tag für jeweils 3 Monate zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen zu untersuchen, den klinischen Nutzen einer 10-tägigen NETA-Gabe hinsichtlich der Reversibilität eines eventuellen Anti-Progesteron-Effekts von Ulipristalacetat auf das Endometrium und hinsichtlich des Einflusses auf die Periodenblutung nach Therapieende zu beurteilen. **(b):** PEARL-III-Studie: Patientenkollektiv für die sequenzielle Behandlung mit 10 mg UPA über 3 Monate mit anschließender Therapie mit NETA (10 mg/Tag) bzw. Placebo über insgesamt 4 Behandlungszyklen. Von den insgesamt 25 Frauen mit Studienabbruch sind mögliche 6 mit Wunsch nach Operation Patientinnen, die nur schlecht auf die UPA-Therapie angesprochen haben („Non-Responder“). Dies dürfte allerdings keinen Einfluss auf das Studienergebnis haben. **(c):** PEARL-III-Extension-Studie: Patientenkollektiv. Mod. nach: J. Donnez, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril 2014; 101: 1565–73 sowie aus internen Dokumenten („courtesy of GR/PregLem SA“). Nachdruck mit Genehmigung von Gedeon Richter AG.

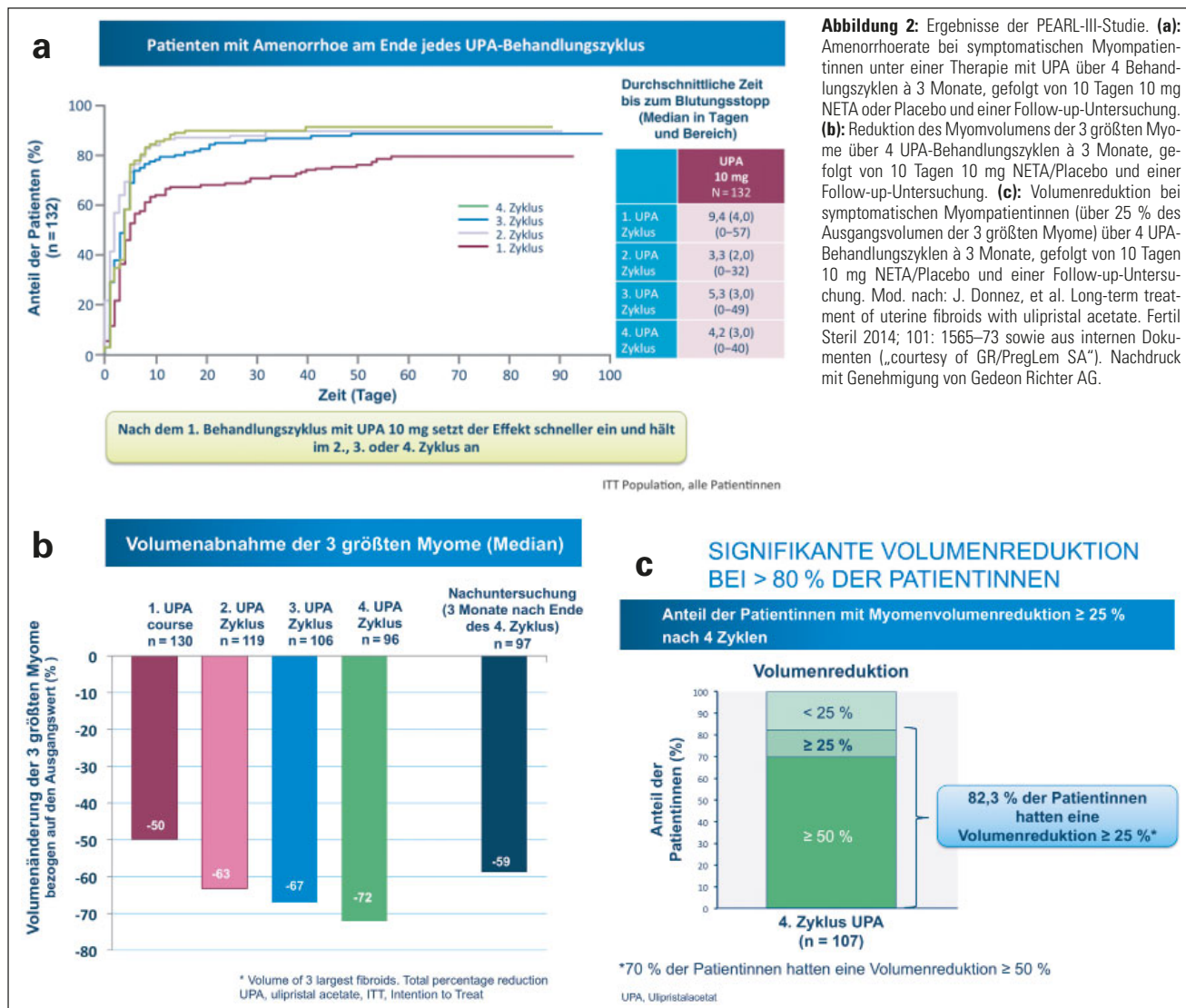


Abbildung 2: Ergebnisse der PEARL-III-Studie. **(a):** Amenorrhoeerate bei symptomatischen Myompatientinnen unter einer Therapie mit UPA über 4 Behandlungszyklen à 3 Monate, gefolgt von 10 Tagen 10 mg NETA oder Placebo und einer Follow-up-Untersuchung. **(b):** Reduktion des Myomvolumens der 3 größten Myome über 4 UPA-Behandlungszyklen à 3 Monate, gefolgt von 10 Tagen 10 mg NETA/Placebo und einer Follow-up-Untersuchung. **(c):** Volumenreduktion bei symptomatischen Myompatientinnen (über 25 % des Ausgangsvolumen der 3 größten Myome) über 4 UPA-Behandlungszyklen à 3 Monate, gefolgt von 10 Tagen 10 mg NETA/Placebo und einer Follow-up-Untersuchung. Mod. nach: J. Donnez, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil Steril 2014; 101: 1565–73 sowie aus internen Dokumenten („courtesy of GR/PregLem SA“). Nachdruck mit Genehmigung von Gedeon Richter AG.

sieproben des Endometriums keinerlei maligne oder prä-maligne Läsionen oder Hyperplasien auf; nicht-physiologische endometriale Veränderungen wurden häufiger in der 5-mg- und in der 10-mg-Ulipristalacetat-Gruppe beobachtet als in der Placebogruppe (62 %, 57 % bzw. 6 %). Bis zur 38. Woche (6 Monate nach Ende der Behandlungsphase) waren diese Veränderungen nicht mehr feststellbar; in der Placebogruppe gab es einen Fall einer komplexen atypischen Hyperplasie, was in Abhängigkeit der Kollektivgröße und Auswahl der Patientinnen (Myome und Hypermenorrhoe) nicht ungewöhnlich ist.

Barlow et al. [17] untersuchten das Blutungsverhalten in der PEARL-I-Studie intensiver und fanden, dass bei Patientinnen mit längeren, häufigen oder unregelmäßigen Blutungen die Inzidenzen von

submukösen Myomen erhöht war (UPA 5 mg 100 % und UPA 10 mg 78,6 %). Es bestand aber keine Korrelation mit Progesteron-Rezeptor-Modulator-assoziierten endometrialen Veränderungen.

In der PEARL-III-Studie wurde die Endometriumdicke in folgende Klassen eingeteilt: bis 4 mm; 4–16 mm und > 16 mm. Hierbei zeigte sich:

- Insgesamt nimmt die Endometriumdicke über die Behandlungszyklen ab.
- Die Häufigkeit von Endometriumverdickungen lag bei allen Behandlungszyklen jeweils < 10 %.
- Ebenso zeigt sich beim Auftreten von PAEC (PRM-associated-endometrial changes) kein kumulativer Effekt durch die wiederholte Gabe.

Die typischen PAEC-Veränderungen des Endometriums, die durch mindestens 2

voneinander unabhängige Pathologen bestätigt wurden, traten bei 18/171 (11 %), 45/176 (26 %), und 22/87 (25 %) biopsierten Patientinnen bei Studieneinschluss und jeweils etwa 6 Wochen nach dem 1. und 4. Behandlungszyklus auf. Während der 3-monatigen Nachbeobachtung bestätigte sich, dass PAEC schnell reversibel ist. Es wurden keine Endometriumhyperplasien beobachtet.

Daten zur Arzneimittelsicherheit

In den beiden ersten Studien (PEARL-I und -II) wurden keine nennenswerten klinischen Nebenwirkungen beobachtet: Hitzewallungen (12,7 %), reversible Endometriumverdickung (10–15 %), Kopfschmerzen (6,4 %) und in wenigen Fällen Brustspannen. Im Vergleich zur Behandlung mit dem GnRH-Analogen

Leuprorelin traten unter UPA deutlich weniger Nebenwirkungen auf.

Auch in der PEARL-III-Studie fand sich kein wesentlich anderes Nebenwirkungsmuster, es zeigte sich darüber hinaus kein negativer Effekt auf Parameter der klinischen Chemie sowie auf die Schilddrüse und Nebenniere. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen nahm mit wiederholter Gabe in der PEARL-III-Studie nicht zu.

■ Abschließende Bewertung

Myome führen als benigne uterine Erkrankungen weltweit, so auch in Deutschland, in hohem Maße zu Hysterektomien [18]. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde kürzlich in einer Studie mit 968 Patientinnen untersucht [19]. Die in dieser Arbeit vorgestellte PEARL-III-Studie ist ein weiterer Schritt auf dem Gebiet der medikamentösen Myombehandlung.

Studienaufbau

Zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischen Myomen wurde die einmalige (PEARL-III-Studie) bzw. mehrmalige (bis zu 4x) (PEARL-III-Extension-Studie) intermittierende Gabe von UPA (10 mg/Tag) über jeweils 3 Monate mit einer Behandlungspause von 2 Menstruationszyklen untersucht. Eine zusätzliche Behandlung von 10 mg Nor-ethisteronacetat pro Tag im Anschluss an jeden 3-monatigen Therapiezyklus ergab keinen therapeutischen Vorteil in Bezug auf die primären und sekundären Studienparameter.

Blutungskontrolle

Die Blutungskontrolle war der primäre Studienparameter. Genauso wie bei der PEARL-I- [20] und -II-Studie [21] zeigte sich auch bei der PEARL-III-Studie eine rasche Blutungskontrolle mit Eintritt einer Amenorrhoe kurze Zeit nach Behandlungsbeginn. Bei 94 % der Patientinnen erreichte man eine Blutungskontrolle, bei 90 % trat eine Amenorrhoe auf. Weiterhin verkürzte sich das Zeitfenster bis zur Blutungskontrolle bzw. Amenorrhoe über die Therapiezyklen. Ausreichend hohe, präoperative Hämoglobinwerte durch eine rasche Blutungskontrolle sind neben der Eisensubstitutionstherapie insbesondere vor operativen Eingriffen hier zur Myomchirurgie eine günstige Voraussetzung für die je-

weilige Operation. Diese Aussage beruht auf einem Analogieschluss aus einer in *The Lancet* veröffentlichten Studie, bei der die postoperativen Ergebnisse bei schwereren nicht-kardialen Operationen bei Patientinnen mit präoperativer Änämie ungünstiger waren [22].

Reduktion des Myomvolumens

Als sekundärer Studienparameter wurde die Volumenreduktion der 3 größten Myome nach 4 Behandlungszyklen untersucht. Diese lag bei 72 % im 4. Therapiezyklus. Insgesamt zeigten 80 % der Patientinnen eine Volumenreduktion von ≥ 25 %. Auch hier erwies sich die Persistenz der Myomgröße nach medikamentenbedingter Schrumpfung als weiterer Vorteil, sollte sich die Patientin nicht zu einer Operation entscheiden. Entsprechende Befunde liegen schon aus der PEARL-II-Studie vor [21]. Man nimmt an, dass UPA eine Apoptose in Uterusmyomen induzieren und eine Proliferationsabnahme von Myomzellen bewirken kann. Somit könnte eine langfristige intermittierende UPA-Behandlung zu einer progressiven Regression der Myom-erkrankung führen.

Verbesserung der Lebensqualität

Die Quality-of-Life-Scores zeigten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Bei 95 % der Patientinnen erwies sich eine Operation im gesamten Beobachtungszeitraum als nicht notwendig.

Arzneimittelsicherheit

Im Vergleich zur PEARL-I- und -II-Studie keine neuen Aspekte zur Arzneimittelsicherheit.

Für welche Patientinnen kommt eine intermittierend wiederholte UPA-Behandlung in Frage

Dies hängt von der Größe der Myome, der Intensität der Blutungen und zusätzlicher Beschwerden der Patientin ab. Zu entscheiden gilt, ob die wiederholte Gabe direkt mit der 2. Menstruationsblutung nach dem 1. Behandlungszyklus erfolgt oder mit größeren Pausen. Beide Wege sind möglich. Für eine endgültige Beurteilung bedarf es hier jedoch noch umfangreicher klinischer Erfahrungen. Typische Indikationen sind:

- Frauen jeden Alters mit starken Beschwerden, einschließlich Hypermenorrhoe, bei Uterus myomatosus, die

eine effektive medikamentöse Therapie, wünschen/benötigen.

- Perimenopausale Frauen, die die Menopause ohne OP des Myoms erreichen wollen (CAVE: GKV-Verordnung).
- Frauen mit symptomatischem Uterus myomatosus, bei denen eine 2-malige UPA-5-mg-Gabe bessere Effekte hinsichtlich der OP-Vorbereitung versprechen.
- Unklar ist immer noch die Bedeutung von UPA bei Kinderwunschpatientinnen ohne Operation im Anschluss an die Myomtherapie vs. Operation alleine im Hinblick auf die Schwangerschaft und die Baby-take-home-Rate. Diese Frage müsste im Rahmen einer randomisierten Studie zu „UPA und Operation vs. UPA ohne Operation“ untersucht werden.
- Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus, guter oder mittlerer Response auf einmalige UPA-Gabe und:
 - Wunsch der Patientin nach zeitlichem OP-Aufschub (z. B. Auslandsaufenthalt)
 - Internistische Kontraindikationen für den operativen Eingriff
 - Wunsch nach zunächst weiterer konservativer Therapie (in der Hoffnung einer OP zu entgehen oder GKV-konform formuliert: Um ggf. ein noch besseres peri- oder postoperatives Outcome zu erzielen)
 - Zeitfaktor bis zum Umsetzen des Kinderwunsches bei anzunehmender hoher Rezidivrate postoperativ z. B. bei Virgo intacta und/oder sehr jungen Patientinnen
 - ggf. bei Kinderwunsch der älteren Patientin mit ovarieller „low response“ und nicht kavumbeeinträchtigender Myome sowie ablehnender Haltung gegenüber einer OP (Einzelfallentscheidung).

Eine mehrmalige Behandlung (bis zu 4x oder öfter) als GKV-Leistung kommt erst dann in Betracht, wenn aufgrund der PEARL-IV-Studie eine Zulassungsänderung erfolgen sollte.

Therapieoptionen nach Durchführung einer UPA-Behandlung

Am Ende einer UPA-Behandlung stellt sich die Frage der bestehenden Notwendigkeit einer Operation der Myome, der Operabilität durch unterschiedliche Ope-

rationstechniken (laparoskopisch, *per laparotomiam*, hysteroskopisch, radiologisch per Embolisation bzw. durch hochdosierten Ultraschall), in Abhängigkeit des Lebensalters, des internistischen Operationsrisikos, der Lage und Größe der Myome, evtl. zusätzlicher Symptome wie Harninkontinenz und Deszensusbeschwerden sowie Kinderwunsch und Kontrazeption. Letztlich ist die Frage, inwieweit bei endoskopischen Eingriffen die Myomchirurgie einfacher oder schwieriger ist, weltweit noch nicht geklärt. Jacques Donnez berichtete mehrfach auf Kongressen, dass er bei der laparoskopischen Myomchirurgie keine erschwerte Schichtenpräparation gesehen habe – dies wurde zuvor für Operationen nach Vorbehandlung mit GnRH-Analoga berichtet [23].

Wie lange man nach einer UPA-Behandlung auf operative Eingriffe bzw. reproduktionsmedizinische Therapien warten sollte, ist bisher in Studien nicht untersucht worden. Hierzu gibt es nur persönliche Erfahrungswerte, die von Römer et al. im Rahmen von Vorträgen veröffentlicht wurden [Römer, persönliche Information]. So sollten hysteroskopische Myomoperationen aufgrund einer evtl. bestehenden Endometriumverdickung erst nach 2-maligem Abbluten erfolgen bzw. ohne Endometriumverdickung direkt nach der Therapie. Eine Operation oder radiologische Intervention ist ohne Therapiepause unmittelbar im Anschluss an die UPA-Behandlung möglich. Bei Kinderwunschpatientinnen sind spontane Schwangerschaften direkt nach Beendigung der Therapie bekannt. Dies sollte allerdings nicht geplant werden. Besser wäre zumindest ein einmaliges Abbluten. Vor einer IVF-Behandlung sollte die Patientin nach einer UPA-Vorbehandlung 2x abbluten, da es derzeit noch keine Daten zur Beeinflussung der Implantationsfähigkeit des Endometriums gibt.

Zulassungssstatus

Zulassungstext bis 1/2014

Indiziert zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Uterus-Myome bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist.

Neue erweiterte Zulassung seit Januar 2014

Mit der Zulassungsänderung seit 28.1.2014 ist eine einmalig wiederholte Gabe der

3-monatigen Behandlung mit 5 mg UPA möglich – bei erwachsenen Patientinnen im gebärfähigen Alter mit mittleren bis starken Uterus myomatosus Symptomen, für die eine Operation vorgesehen ist.

Die 3-monatige Behandlung mit Ulipristalacetat 5 mg kann einmal wiederholt werden. Die wiederholte Behandlung sollte frühestens während der 2. Menstruation nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus begonnen werden.

PEARL-IV-Studie

Die derzeit laufende PEARL-IV-Studie wird in Ergänzung zu PEARL-III- und PEARL-III-Extension-Studie zeigen müssen, welche klinischen Vorteile eine mehrfache Behandlung mit intermittierenden Therapiezyklen auf die Myomgröße, Blutungskontrolle und Lebensqualität hat. Hiervon hängt dann eine weitere Zulassungsänderung für eine mehrfache Therapie mit UPA ab. Derzeit ist nur ein weiterer Therapiezyklus bei Frauen mit symptomatischem Uterus myomatosus, die operiert werden sollen, zugelassen.

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.

Internetlinks

– Esmya®: www.esmya.de; www.myomwissen.de

– Gedeon Richter England: <http://www.fibroidsconnect.com>

– myhealth Alberta: <https://myhealth.alberta.ca/health/Pages/conditions.aspx?hwid=tv7261>

– WebMed: <http://www.webmd.com/women/uterine-fibroids/uterine-fibroids>

– PubMed Health: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001912>

– UK Patient: <http://www.patient.co.uk/health/fibroids-leaflet>

– Geneva Medical Foundation: http://www.gfmer.ch/Guidelines/Gynecology/Uterine_fibroids.htm

– Fibroid Foundation: <http://fibroidfoundation.org/archives/109>

– Mayo Clinic (USA): http://article.wn.com/view/2013/10/25/Mayo_Clinic_Study_Uterine_Fibroids_Have_Significant_Impact_o

Interessenkonflikt

H.-J. Ahrendt führt Weiterbildungen für Gedeon Richter durch, C. Albring verneint einen Interessenkonflikt, J. Bitzer ist Scientific Advisor für Gedeon Richter, Schweiz, M. Bohlmann erhielt im Jahr 2013 Vortragshonorare von Gedeon Richter, C. Egarter erhielt Vortrags- und Studienhonorare von Gedeon Richter, K. König verneint einen Interessenkonflikt, A. O. Mueck verneint einen Interessenkonflikt, K. Peters hat Zuwendungen zur Durchführung einer Studie von Gedeon Richter erhalten und Teilnahme am Advisory Board, T. Rabe erhielt Honorare für Vorträge, Publikationen und Teilnahme an Advisory Boards von Gedeon Richter, T. Römer erhielt Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von Gedeon Richter, N. Sänger ist Referent für Gedeon Richter, H.-R. Tinneberg erhielt Honorare für Vorträge von Gedeon Richter, M. Wallwiener verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–406.
2. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kuppermann M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 514–21.
3. 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.
4. Van Voorhis B. A 41-year-old woman with menorrhagia, anemia, and fibroids: review of treatment of uterine fibroids. *JAMA* 2009; 301: 82–93.
5. Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 421–31.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90 (5 Suppl): S125–S130.
7. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 465–76.
8. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 145–52.
9. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424–30.
10. 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.
11. Hoekstra AV, Sefton EC, Berry E, et al. Progesterins activate the AKT pathway in leiomyoma cells and promote survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1768–74.

12. 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.
13. Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babaki-Fard K. Laparoscopic myomectomy fertility results. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 269–75.
14. Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, et al. Ulipristalacetat zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Hypermenorrhoe durch Uterus myomatosus. *Frauenarzt* 2012; 53: 322–32.
15. Ekin M, Cengiz H, Öztürk E, Kaya C, Yasar L, Savan K. Genitourinary symptoms and their effects on quality of life in women with uterine myomas. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 807–10.
16. Spies JB, Coyne K, Guaou GN, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 290–300.
17. Barlow DH, Lumsden MA, Fauser BC, Terrill P, Bestel E. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. *Hum Reprod* 2014; 29: 480–9.
18. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Diagnosen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. <http://www.gbe-bund.de>
19. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 319.e1–319.e20.
20. Donnez J, Tatarchuk T, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, 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.
21. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, et al, for the PEARL II Study Group. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
22. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396–407.
23. von Leffern I. Differenzierte Myomtherapie. <http://vonleffern.de/myomembolisation/myome%20Artikel.htm>

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR REPRODUKTIONS-MEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE veröffentlicht Übersichts- und Fortbildungsartikel aus allen Bereichen der Reproduktionsmedizin und -endokrinologie. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch den Schriftleiter, die Rubrik-Herausgeber und/oder durch externe Gutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vollständiger Namen und Anschrift aller Autoren, sowie die Korrespondenzadresse
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen) und Schlüsselwörter
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen) und Keywords
- Gut strukturierter **Hauptteil**. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen Link direkt abrufbar.
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammer [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben

(in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Wischmann T. Implikationen der psychosozialen Unterstützung bei Fertilitätsstörungen – eine kritische Bestandsaufnahme. J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6: 214–22.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 Jahre beziehen, an.
Beispiele:
 - Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
 - Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig/erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Ethikkommission:** Bei Originalarbeiten, die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung mit Menschen wiedergeben, sollten die Autoren darlegen, dass das zugrunde liegende Projekt vor Beginn von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet wurde. Die Autoren müssen eine Erklärung über die Einwilligung der Patienten nach Aufklärung vorlegen („informed consent“).
- **Originalität:**
 - Der korrespondierende Autor muss mit Einreichung des Manuskriptes die Erklärung abgeben, dass die Arbeit bisher noch nicht publiziert oder zur Publikation angenommen wurde und zum Zeitpunkt der Einreichung beim JOURNAL FÜR REPRODUKTIONS-MEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE bei keiner anderen Zeitschrift eingereicht ist.
 - Der korrespondierende Autor muss erklären, dass alle Autoren an der Arbeit beteiligt waren und ihr Einverständnis zur letzten Version gegeben haben.
- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel

die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

- Der korrespondierende Autor muss erklären, dass das Copyright aller Abbildungen beim Autor liegt bzw. eine Reprint-Permission eingeholt wurde und diese dem Verlag vorgelegt wird.
- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweispfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Die Einreichung des Manuskripts sollte per E-Mail an den Schriftleiter oder den entsprechenden Rubrikherausgeber erfolgen.

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

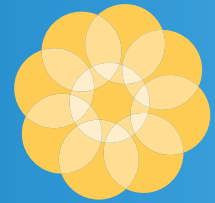
Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43/2231/61 258-0
Fax +43/2231/61 258-10

www.kup.at/reproduktionsmedizin

6 DVR-Kongress

● Hamburg | 3.– 5.12.2015



Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V.

SAVE THE DATE



Andrologie

Endokrinologie

Reproduktionsbiologie

Reproduktionsgenetik

Reproduktionsmedizin

Tagungspräsidenten:

Prof. Dr. Georg Griesinger

Dr. Matthias Beintker



Dachverband Reproduktions-
biologie und -medizin e.V.

www.dvr-kongress.de

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