

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Aktuelles: Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen
Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosus**

Fischl F

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2016; 10 (1)

(Ausgabe für Österreich), 30-36

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ072637636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Aktuelles: Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosus

F. Fischl

Benigne Uterusmyome treten in der hormonaktiven Phase mit zunehmendem Alter immer häufiger auf und führen oft zu Hypermenorrhöen verbunden mit Schmerzen, Unregelmäßigkeit im Blutungsverhalten und damit auch zum verstärkten Auftreten von Anämien, aber auch von Fertilitätsstörungen. Somit sind symptomatische Myome vielfach mit einer deutlichen Herabsetzung der Lebensqualität der betroffenen Frauen verbunden. Alle diese Probleme führen bis heute noch in hohem Maße zu Hysterektomien als bevorzugte Behandlung, also zum Verlust des Organs. Da sich aber in den letzten Jahren die Erkenntnisse über mögliche Nachteile von Hysterektomien, aber auch die Einstellung der Frauen gegenüber den operativen Therapien zunehmend geändert haben, kommt einer möglichen medikamentösen konservativen Therapie eine immer größere Bedeutung zu.

Die in dieser Arbeit vorgestellten PEARL-I-IV-Studien (publiziert zwischen 2012 und 2015) zeigen eine neue erfolgreiche medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von Myomen, kombiniert mit oder ohne operative Techniken. In allen PEARL-Studien konnten folgende Vorteile einer Therapie mit Ulipristalacetat (UPA) 5 mg (Esmya®) nachgewiesen werden: schnelle Blutungskontrolle, Wachstumsstopp der Myome sowie eine kumulative Wirkung dieser Effekte, die auch nach Abschluss der Therapie bestehen bleibt. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Besserung aller Beschwerden sowie zu einem stark verminderten Auftreten von Anämien. Insgesamt trägt dies alles zu einer wesentlichen Anhebung der Lebensqualität der betroffenen Frauen bei. Andererseits fanden sich auch nach mehreren UPA-Behandlungszyklen keine relevanten Beschwerden oder Nebenwirkungen, auch hinsichtlich der endometrialen Sicherheit. Diese sehr positiven Ergebnisse lassen für die Zukunft erwarten, dass UPA 5 mg (Esmya®) einen zielführenden Weg zur medikamentösen Langzeittherapie symptomatischer Myome darstellt – zeigte es sich in den neuesten Studien doch, dass die langfristige intermittierende Behandlung mit UPA 5 mg bei den Probandinnen zu einer progressiven Regression der Myomerkrankung geführt hat.*

■ Einleitung

Uterusmyome (bzw. der Uterus myomatosus) sind eine genderspezifische Erkrankung, die Frauen bereits vom vierten Lebensjahrzehnt an betreffen kann, selten auch schon früher. Die Inzidenz von Myomen ist neben dem Alter ebenso abhängig

von der Ethnizität und wird daher in den verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich angegeben [1]. Europaweit betrifft dies rund 24 Mio. Frauen, in Nordamerika rund 20 Mio. Frauen, jeweils in der Altersgruppe von 35–55 Jahren; dies entspricht etwa 40 % aller Frauen in diesem Lebensabschnitt. Werden noch die Frauen mit asymptomatischen Myomen dazugezählt, so ist von einem deutlich höheren Prozentsatz auszugehen, der in der Literatur zwischen 50 und 70 % angegeben wird [2].

Das Auftreten von Myomen kann die Lebensqualität der betroffenen Frauen erheblich beeinträchtigen, sei es durch sehr starke, lange, schmerzhafte, zum Teil auch unregelmäßige Blutungen, oftmals mit Anämie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit verbunden [3–5]. Weitere Beschwerden sind mehr oder weniger starke Druckgefühle auf die Blase und das Rektum, aber auch diffuse Schmerzen im gesamten Unterbauch bis hin zu unspezifischen Rückenschmerzen in der unteren Wirbelsäule und im Beckenbereich. Ebenso können Myome, abhängig von ihrer Lage, in der reproduktiven Phase die Fertilität verschieden stark negativ beeinflussen [6, 7]. Daher liegt eine zielführende Erweiterung der Therapieoptionen sowohl im Sinne der Betroffenen als auch der behandelnden Ärzte.

■ Ätiologie und Pathophysiologie des Uterus myomatosus

Uterusmyome, oder auch Leiomyome, sind gutartige, monoklonale, hormonsensitive Tumoren der glatten Muskulatur des Uterus und treten somit im hormonaktiven Alter der Frau auf. Die Entstehung ist bis heute noch nicht restlos geklärt, obwohl die molekulare Diagnostik zunehmend wertvolle Erkenntnisse liefert, die ein besseres Verständnis der Genese von Myomen mit sich bringen. Sie entwickeln sich aus einer einzelnen neoplastischen Zelle der glatten Muskulatur des Myometriums. In einem hohen Prozentsatz findet man in Myomen abnorme Karyotypen, die meist die Chromosomen 1, 7, 12 und 14 betreffen. Für die Häufigkeit, mit welcher Mutationen entstehen, ist die Mitoserate eines Gewebes von Bedeutung. Im Uterus wird sie wesentlich von den ovariellen Steroiden beeinflusst, wobei hier dem Östradiol die primäre Bedeutung zukommt. Während die Drüsen des Endometriums ihre mitotische Aktivität in der späten Follikelphase am stärksten entfalten, zeigen das Myometrium und die Myome ihre maximale mitotische Aktivität in der Lutealphase, synchron mit dem endometrialen Stroma.

Noch bis vor wenigen Jahren galten die Östrogene somit als die hauptverantwortliche Komponente für die Entstehung und das Wachstum von Myomen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Uterusmyome von beiden ovariellen Steroiden – dem Östrogen und dem Progesteron – abhängig sind.

*PEARL = Pgl 4001 Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata

Das Östrogen stimuliert das Myomwachstum über den Östrogen-Rezeptor- α (ER- α). Hierdurch wird die Gewebesensitivität auf das Progesteron erhöht, indem die Expression von Progesteron-Rezeptoren induziert wird [8, 9]. Das Progesteron wiederum ist für das Tumorwachstum essenziell, denn es stimuliert die Zellproliferation und die Akkumulation von extrazellulärer Matrix und zellulärer Hypertrophie. Zusätzlich erhöht Progesteron die Bcl-2-Spiegel, was zur Folge hat, dass die Apoptose inhibiert wird. Dem Progesteron kommt somit eine zentrale Rolle in der Myomentstehung zu [10, 11]. Doch sind bei den Myomen natürlich auch noch andere Faktoren für deren Entstehung von Bedeutung, wie z. B. MED12-Mutationen, der β -Catenin- und TGF- β -Signalweg, Chromosomenaberrationen, die DNA-Methylierung, aber auch Wachstumsfaktoren, wie z. B. TGF- β 3 [12–17].

■ Mögliche Therapieoptionen

Operative Behandlungsstrategien

Der Schwerpunkt der Behandlungsstrategien liegt auch heute noch hauptsächlich auf chirurgischen Verfahren. So ist die gutartige Erkrankung des Uterus mit rund 89 % die häufigste Hysterektomie-Indikation [18–20]. Allerdings ist diese Inzidenz in den letzten Jahren stark rückläufig, d. h. die Hysterektomien aufgrund gutartiger Uteruserkrankungen gehen deutlich zurück, während sie bei maligner Indikation im Wesentlichen konstant bleiben. Das zunehmende Wissen über die extragenitalen Funktionen des Uterus zeigt, welche Probleme durch das Fehlen des Uterus nach Hysterektomie auftreten können. So gibt es in der Literatur zahlreiche Hinweise über ein vermehrtes Auftreten von Inkontinenz [21–23]. Ebenso kommt es zur verminderten Versorgung der Ovarien, dies führt zu einer herabgesetzten Steroidhormon- und Inhibin-B-Produktion [24, 25]. Des Weiteren hat das Fehlen des Uterus auch Einfluss auf die Schilddrüse und kann zu einem erhöhten Schilddrüsenkarzinomrisiko führen [26, 27]. Auch bei der Bildung von Stamm-/Progenitorzellen im Endometrium und in Bezug auf die Gewichtszunahme spielt der Uterus eine Rolle, die vielfach unterschätzt wird [28, 29].

Der Trend bei gutartigen Uteruserkrankungen geht also deutlich in Richtung organerhaltender Operationen [30]. Bei großen bzw. mehreren Myomen scheint eine medikamentöse präoperative Behandlung zur Verkleinerung der Myomknoten sinnvoll. Einerseits dienen gerade bei jüngeren Frauen diese organerhaltenden Eingriffe der Erhaltung der Fertilität, andererseits nimmt der Wunsch der Frauen nach Organerhaltung auch ohne Kinderwunsch deutlich zu [31]. Die konservativen, organerhaltenden Operationstechniken werden heute je nach Lage der Myomknoten laparoskopisch, hysteroskopisch oder mittels Minilaparatomie durchgeführt [32–35]. Welche der modernen Operationstechniken zur Anwendung kommt, hängt einerseits von der Lage und Anzahl der Myome, andererseits auch von der Erfahrung des Operateurs ab und welche Technik er besonders gut beherrscht.

In einer Übersichtsarbeit von Donnez et al. wird der Stellenwert der chirurgischen Myomtherapie vor dem Hintergrund der immer häufiger werdenden konservativen Behandlung mit UPA 5 mg diskutiert. Grundlage für diese Diskussion ist noch

die ursprüngliche präoperative Indikation von UPA 5 mg. Es geht daraus hervor, dass viele Patientinnen mit Myomen der FIGO-Klassifikation 2–5 von einer UPA-Therapie profitieren [36]: sei es durch weniger invasive Operationsmethoden, durch das Obsoletwerden von Operationen oder – wohl am entscheidendsten für die betroffenen Frauen – durch die Vermeidung von Hysterektomien.

Aus wissenschaftlicher Sicht erscheint es sinnvoll – sowohl im Hinblick auf eine Operation in weiterer Folge als auch für deren Vermeidung –, mindestens 2 Therapiezyklen Esmya® zu verabreichen, da sich laut Studienlage dann in den meisten Fällen eine deutliche, klinisch signifikante Wirkung hinsichtlich Myomverkleinerung zeigt, sich bei 7–8 von 10 Patientinnen in der Regel eine Amenorrhö einstellt, die Blutung zwischen den Zyklen auf ein normales Maß zurückgeht und sich die Lebensqualität der Patientinnen auf einem normalen Niveau einpendelt [37, 38].

Radiologische Behandlungsmöglichkeiten

Neuere radiologische Methoden wie die Myomembolisation sind nach derzeitigem Stand der Wissenschaft den Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vorbehalten, kann es doch aufgrund der Nekrotisierung der Myome abhängig von der Lage zu Veränderungen des Uteruscavums kommen, wodurch das Risiko einer Beeinträchtigung der Fertilität besteht [39, 40]. Eine weitere Möglichkeit wäre die Myomdenaturierung mittels hochintensiven fokussierten Ultraschalls. Auch diese Methode ist vorerst primär nur für Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vorgesehen [41, 42].

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Schon seit Langem wurden bereits verschiedene Substanzen zur präoperativen Verkleinerung von Myomen – mit zum Teil wechselndem Erfolg – eingesetzt. In Verwendung waren bisher GnRH-Analoga, Danazol, ein dem 17-Ethinyl-Testosteron verwandtes synthetisches Isoxazol-Derivat, sowie hochdosierte Gestagene und selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, sog. SERMs [43, 44]. Zum Teil waren diese Therapien mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen bei oftmals relativ geringer Verkleinerung des Myomvolumens verbunden [45]. Als eine neuere Therapieoption gelten die selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs), die sich auch durch geringere Nebenwirkungen auszeichnen [46]. SPRMs sind steroidale Moleküle, die aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem Progesteron dessen Rezeptor besetzen und eine Dimerisierung sowie das Andocken an die entsprechenden DNA-Stränge bewirken, wo sie allerdings im Unterschied zum nativen Progesteron starke Korepressoren binden, welche die Progesteron-induzierte Wirkung verhindern [47, 48]. Seit den 1990er-Jahren bis heute sind verschiedene SPRMs in präklinischen und klinischen Studien untersucht worden. Aber nur ein SPRM, Ulipristalacetat, hat die Zulassung zur Therapie von Uterusmyomen erreicht [49, 50].

■ Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg (Esmya®)

SPRMs greifen durch Senkung des Progesteronspiegels direkt in diesen Mechanismus ein und bewirken damit auch eine

Senkung der mitogenen Aktivität. Weiterhin verhindern sie durch die deutliche Absenkung der Progesteronkonzentrationsfluktuation über inflammationsähnliche Regulationsmechanismen die Bildung von Myomen bzw. induzieren sie den natürlichen Zelltod der Myomzellen [51]. Ulipristalacetat ist ein Derivat des 19-Norprogesterons und weist somit auf eine große Ähnlichkeit zum nativen Progesteron hin. Es wurde bereits für verschiedene klinische Indikationen eingesetzt und in zahlreichen Studien geprüft. Dazu zählen die Behandlung von dysfunktionellen Blutungen, Notfallkontrazeption und die präoperative und intermittierende Langzeittherapie bei Uterus myomatosus zur Blutungskontrolle und Verkleinerung von Myomknoten. Für diese letzten zwei Indikationen ist Ulipristalacetat 5 mg (Esmya®) zugelassen.

■ PEARL I und II

In den Pearl-I- und -II-Studien, 2012 im *New England Journal of Medicine* publiziert, wurde die Wirksamkeit von UPA 5 mg zur Behandlung von Myomen und zur raschen Herabsetzung von Hypermenorrhöen vor geplanten Operationen untersucht.

In der **PEARL-I-Studie** sollte die Wirksamkeit und Überlegenheit von UPA gegenüber Placebo in der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen bei Frauen mit starker Menstruationsblutung, die zur Anämie führen, nachgewiesen werden. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie mit insgesamt 242 Patientinnen. Über einen Zeitraum von 3 Monaten wurden einmal täglich jeweils 5 bzw. 10 mg UPA oder Placebo bei gleichzeitiger Gabe von Eisen in allen 3 Gruppen verabreicht und die Ergebnisse verglichen. Die Studie erreichte ihre beiden primären Wirksamkeitsendpunkte mit eindeutiger statistischer Signifikanz. Nach 12 Wochen wies ein signifikant größerer Anteil der Patientinnen in beiden UPA-Gruppen eine Reduktion des Myomvolumens und des Uterusvolumens um mindestens 25 % auf, im Vergleich zur Placebogruppe. Es kam im gleichen Zeitraum bei 91 % (5 mg UPA) und bei 92 % (10 mg UPA) der Frauen zu einer Blutungskontrolle, in der Placebogruppe nur bei 19 % der Frauen. Eine Amenorrhö wurde bei 73 % (5 mg UPA) und 82 % (10 mg UPA) der Frauen erreicht. Bei den Patientinnen, die 5 bzw. 10 mg UPA erhielten, gingen die Blutungen sehr schnell und deutlich zurück. Für gewöhnlich führte die UPA-Behandlung innerhalb der ersten 10 Tage nach Therapiebeginn zur Blutungskontrolle oder Amenorrhö [52].

In der **PEARL-II-Studie** sollten die vergleichbare Wirksamkeit (Nicht-Unterlegenheit) und das bessere Toleranzprofil (Überlegenheit) von UPA in der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen bei Frauen mit starken Menstruationsblutungen gegenüber Leuporelinacetat (Goldstandard) untersucht und verglichen werden. Dabei war eine begleitende Anämie jedoch nicht erforderlich. Diese Studie war ebenfalls eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Parallelgruppen-Studie an insgesamt 307 Patientinnen über 3 Monate. Der Anteil der Patientinnen, bei denen es in der 13. Woche zu einer Abnahme der Blutung kam, lag bei 90 % (5-mg-UPA-Gruppe), bei 98 % (10-mg-UPA-Gruppe) und bei 89 % in der Leuporelinacetat-Gruppe. Die Daten ergaben bei

der statistischen Auswertung keine therapeutische Unterlegenheit der UPA-Behandlung im Vergleich zur Leuporelinacetat-Gruppe.

Der sekundäre Endpunkt, die Blutungskontrolle, zeigte in der 5-mg- und 10-mg-UPA-Gruppe eine signifikant schnellere Kontrolle starker Blutungen (innerhalb von 7 Tagen) als in der Leuporelinacetat-Gruppe (erst nach 21 Tagen; $p < 0,001$). Ebenso kam es in den UPA-Gruppen in einem kürzeren Zeitabschnitt zu einer Amenorrhö ($p < 0,001$). In sämtlichen Studiengruppen gab es hinsichtlich Schmerz, Lebensqualität und Hämoglobinwerten vergleichbare Verbesserungen. Alle Therapien gingen auch mit einer Volumenreduktion der 3 größten Myome einher; die Reduktion betrug median in der Woche 13 in der 5-mg-UPA-Gruppe 35 %, in der 10-mg-UPA-Gruppe 42 % und in der Leuporelinacetat-Gruppe 53 %. Die Verkleinerung des Uterusvolumens war in der Leuporelinacetat-Gruppe mit 47 % deutlich größer als in den beiden UPA-Gruppen mit 20 und 22 %. Es traten jedoch in den UPA-Gruppen deutlich weniger Nebenwirkungen auf.

Bei einer Nachbeobachtungsperiode von 6 Monaten nach der 3-monatigen Behandlung kam es bei den nicht operierten Patientinnen in der Leuporelinacetat-Gruppe zu einem raschen Wachstum der Myome, während in den UPA-Gruppen die Myomreduktion nahezu konstant blieb.

Die PEARL-II-Studie konnte somit im Vergleich mit der täglichen 5-mg- und 10-mg-UPA-Gabe über 3 Monate gegenüber der 3× gegebenen Monatsspritze von 3,75 mg Leuporelin eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der starken Blutungen beweisen, wobei der Endpunkt signifikant schneller erreicht wurde. In der PEARL-I-Studie nahm die Endometriumdicke in allen Behandlungsarmen zu, wobei der Anteil der Frauen mit einer Endometriumdicke von > 16 mm bei Therapieende beider UPA-Gruppen mit 8–11 % höher als in der Placebogruppe mit 2 % war. Am Ende der 6-monatigen therapiefreien Follow-up-Phase war der Anteil der Frauen mit einer Endometriumdicke von < 16 mm in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Histologisch zeigte sich in den UPA-Behandlungsgruppen eine nichtphysiologische Veränderung des Endometriums (PAEC: „progesterone receptor modulator-associated endometrial changes“), die am Ende der 6-monatigen Follow-up-Phase nicht mehr nachweisbar war. Ähnliche Veränderungen der Endometriumdicke zeigten sich auch in der PEARL-II-Studie unter UPA-Therapie, wogegen es in der Leuporelinacetat-Gruppe zu einer deutlichen Reduktion der Endometriumdicke kam.

Gegenüber dem GnRH-Analogen zeigten sich in beiden UPA-Gruppen ein verbessertes Sicherheitsprofil und statistisch signifikant weniger Nebenwirkungen wie mittelschwere bis schwere Hitzewallungen, da im Gegensatz zur Leuporelin-Therapie unter UPA die Östradiolspiegel im physiologischen Bereich blieben [53].

■ Pearl III und PEARL III Extension

Die PEARL-III- und PEARL-III-Extension-Studie (publiziert in *Fertility and Sterility* 2014) war eine europäische multizen-

trische, „open-label“, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die als intermittierende Langzeittherapie mit 10 mg UPA über 4 Behandlungszyklen zu je 12 Wochen durchgeführt wurde. Die UPA-Zyklen wurden jeweils von einer Therapiepause von ca. 2 Monaten unterbrochen (Start der nächsten Behandlung während der zweiten Menstruation nach Ende des vorhergehenden UPA-Zyklus). An der PEARL-III-Studie haben 209 Patientinnen, an der PEARL-III-Extension-Studie 132 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus, einschließlich einer starken Hypermenorrhö, teilgenommen. Nach Ende eines jeden Behandlungszyklus mit UPA erhielten die Patientinnen über 10 Tage Norethisteronacetat (10 mg/Tag; doppelblind NETA versus Placebo). Nach Beendigung der UPA-Behandlung und dem Wiederkehren der darauffolgenden Menstruation stand es den Patientinnen frei, mit der nächstfolgenden Menstruation eine weitere UPA-Behandlung zu beginnen. Vor und nach dem 1. sowie nach dem 4. Behandlungszyklus erfolgte eine Endometriumbiopsie.

Ziel der Studie war, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Langzeittherapie mit 10 mg UPA pro Tag für jeweils 3 Monate zur Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen sowie den Nutzen einer 10-tägigen NETA-Gabe hinsichtlich der Reversibilität eines eventuellen antiprogesteron Effekts von UPA auf das Endometrium (PAEC) und den Einfluss auf die Monatsblutung nach Therapieende zu beurteilen. Primärer Endpunkt war die Erreichung einer Amenorrhö während aller Behandlungszyklen. Weitere (sekundäre) Endpunkte beinhalteten die Zeit bis zur Blutungskontrolle, Myomvolumenreduktion, Beurteilung von Schmerz und Lebensqualität und die Histologie des Endometriums. Im 1. Behandlungszyklus kam es zu einer deutlichen Schmerzreduktion, die über die Wiederholungszyklen anhielt. Die Symptome der Inkontinenz und Dispareunie standen in Korrelation zum Myomvolumen, wobei neben der Größe auch die Anzahl und die topographische Lage der Myome eine Rolle spielten.

Es zeigte sich bereits nach dem 1. Behandlungszyklus eine hohe Amenorrhö-Rate von 79 %, die nach wiederholten Gaben auf 88–90 % anstieg. Die durchschnittliche Zeit bis zum Blutungsstopp betrug 9,4 Tage im ersten UPA-Behandlungszyklus und 4,2 Tage im 4. Behandlungszyklus. Auch in den

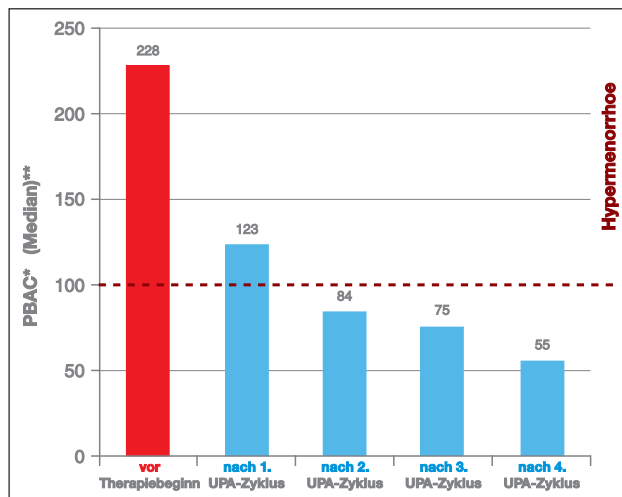


Abbildung 1: Menstruationsstärke zwischen den UPA-Zyklen (PEARL III). *PBAC = „pictorial blood assessment chart“; PBAC-Score von 10 entspricht einem komplett mit Blut getränkten Tampon. **PBAC-Werte (Median): Daten wurden an den Tagen 1–8 der 1. Menstruation nach Behandlung gesammelt. Blutungskontrolle ist definiert durch einen PBAC-Wert < 75, Hypermenorrhö ist definiert durch einen PBAC-Wert > 100. Erstellt nach Daten aus [38].

Therapiepausen zwischen den Behandlungszyklen nahm die Menstruationsstärke kontinuierlich ab (Abb. 1). Die klinische Größenreduktion des jeweils größten Myoms erreichte im 4. Behandlungszyklus 50 % bei 70 % der Patientinnen. In der Nachbeobachtungszeit bis 3 Monate nach dem Ende des 4. Behandlungszyklus ergab sich kein Rebound-Effekt in diesem Zeitabschnitt.

Mit der PEARL-III- und der PEARL-III-Extension-Studie zeigte sich der kumulative Effekt von intermittierenden UPA-Behandlungen bei gleichzeitig sich reduzierender Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen mit fortschreitendem Therapieverlauf (Tab. 1) [38].

PEARL-IV-Studie, Teil 1 und 2

Bei der PEARL-IV-Studie Teil 1 und 2 (publiziert in *Fertility and Sterility* 2015) handelte es sich um eine doppelblinde, ran-

Tabelle 1: Anteil der Patientinnen (%) mit unerwünschten Ereignissen* während der Therapie mit UPA (PEARL III). *unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Probandinnen aufgetreten sind. Mod. nach [38].

Unerwünschtes Ereignis	1. Behandlungszyklus (n = 132)	2. Behandlungszyklus (n = 131)	3. Behandlungszyklus (n = 119)	4. Behandlungszyklus (n = 107)
Patientinnen mit ≥ 1 u. E.	73 (55,3 %)	27 (20,6 %)	35 (29,4 %)	37 (34,6 %)
Kopfschmerzen	19 (14,4 %)	4 (3,1 %)	6 (5,0 %)	7 (6,5 %)
Nasopharyngitis	10 (7,6 %)	3 (2,3 %)	1 (0,8 %)	6 (5,6 %)
Hitzewallungen	7 (5,3 %)	1 (0,8 %)	5 (4,5 %)	1 (0,9 %)
Unterleibsschmerzen	4 (3,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Übelkeit	4 (3,0 %)	2 (1,5 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)
Bauchschmerzen (oberer u. unterer Bereich)	7 (3,5 %)	3 (2,3 %)	1 (0,8 %)	2 (1,9 %)
Rückenschmerzen	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)	4 (3,4 %)	2 (1,9 %)
Haarausfall	5 (3,8 %)	1 (0,8 %)	2 (1,7 %)	0 (0,0 %)
Müdigkeit	4 (3,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,5 %)	3 (2,8 %)
Schwindel	6 (4,5 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)

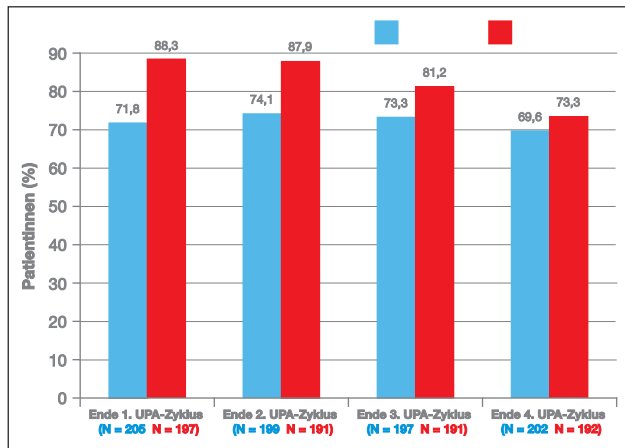


Abbildung 2: Anzahl der Patientinnen (%) mit Amenorrhö bzw. Blutungskontrolle unter UPA 5 mg (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

domisierte, multizentrische Langzeit-Phase-III-Studie, durchgeführt an Parallelgruppen von insgesamt 451 Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen und starken Blutungen. Ziel war, die Wirksamkeit (Effektivität) und Sicherheit von 5 und 10 mg UPA bei einer intermittierenden Langzeitbehandlung von symptomatischen Uterusmyomen zu untersuchen.

In dieser zweiteiligen Studie erhielten die Patientinnen insgesamt 4× eine 3-monatige Behandlung mit 5 und 10 mg UPA. Mit Beginn der zweiten Menstruation nach dem Ende der vorhergehenden UPA-Behandlung konnte mit der nächsten UPA-Behandlung begonnen werden. Die primären und sekundären Endpunkte waren die Wirksamkeit und Sicherheit von bis zu 4 Behandlungszyklen, das Auftreten von Amenorrhö und Blutungskontrolle jeweils nach einem und nach mehreren Behandlungszyklen. Weitere Endpunkte der PEARL-IV-Studie waren die Größe und das Volumen der Myome bzw. das Volumen des Uterus sowie die Beurteilung der Schmerzen und Lebensqualität. Die Sicherheits-Endpunkte – wie Anzahl und Anteil der Patientinnen, die vorzeitig aus Sicherheitsgründen ausschieden, sowie Anzahl und Anteil der Patientinnen, die Nebenwirkungen hatten, einschließlich signifikante Veränderungen im klinischen gynäkologischen Bereich, wie im Bereich der Brust, im Bereich der Ovarien (mittels Ultraschall festgestellt) – waren genauso Untersuchungsparameter wie kardiologische Auffälligkeiten im EKG, Laborparameter und Veränderungen in der Histologie des Endometriums (mittels Endometriumbiopsie untersucht). Auch bei dieser Studie erfolgte nach Beendigung der Behandlung eine 3-monatige Nachbeobachtungszeit, die die anhaltende Wirkung erneut bestätigte. In PEARL IV hatten 49 % der Frauen, die 5 mg UPA erhielten (95 von 195 bewerteten Frauen), und 61 % der Frauen, die 10 mg UPA erhielten, **nach jedem** der 4 Behandlungszyklen über einen Zeitraum von 35 Tagen nicht mehr als eine eintägige Zwischenblutung. So hatten am Ende des 4. Behandlungszyklus mit 5 mg UPA rund 70 % der Patientinnen, aus der 10-mg-UPA-Gruppe 73 % der Patientinnen eine Amenorrhö erreicht (Abb. 2). Das Volumen der Myome hatte sich nach dem Ende des 4. Behandlungszyklus in der 5- bzw. 10-mg-UPA-Gruppe um 67 % (Abb. 3) bzw. um rund 70 % reduziert. Rund 80 % der Patientinnen zeigten in beiden Gruppen (5 und 10 mg UPA) eine praktisch gleiche klinisch signifikante Reduktion des Myomvolumens (≥ 25 %) nach dem 4. Behandlungszyklus [54, 55] (Abb. 4).

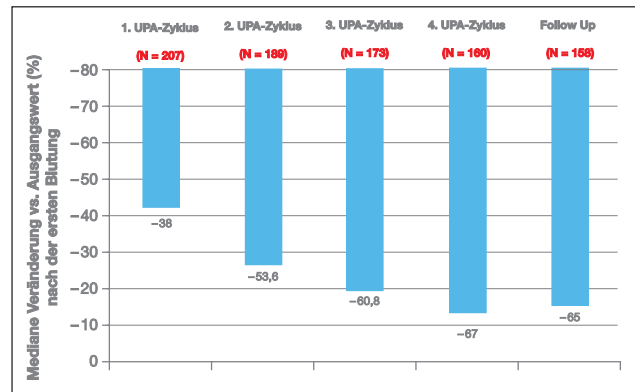


Abbildung 3: Volumenreduktion (%) der jeweils 3 größten Myome kombiniert unter UPA 5 mg (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

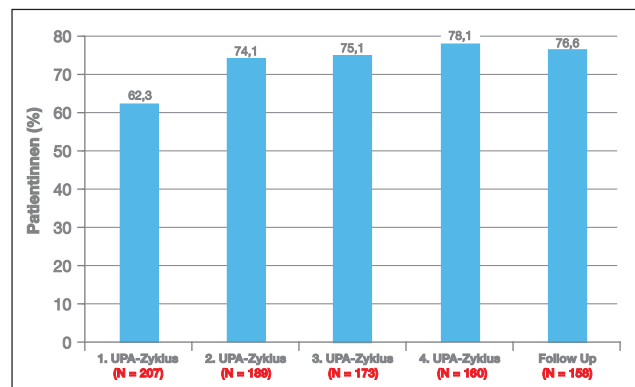


Abbildung 4: Patientinnen (%) mit einer klinisch signifikanten Reduktion der Myomvolumina von mind. 25 % unter UPA 5 mg gemessen nach der ersten Blutung (PEARL IV). Erstellt nach Daten aus [54, 55].

Schmerzen und Lebensqualität besserten sich in beiden Gruppen deutlich, wie auch schon in den vorigen PEARL-Studien nachgewiesen wurde. Auch in der PEARL-IV-Studie wurde in beiden Teilen das gute Sicherheitsprofil neuerlich bestätigt. So war die Endometriumdicke nur in wenigen Fällen nach mehreren Behandlungen erhöht und bildete sich schnell zurück, sodass nach den bisherigen Ergebnissen ein erhöhtes Risiko betreffend Endometriumshyperplasie oder Karzinom unter UPA-Therapie auszuschließen ist. Die Akzeptanz der Behandlung in der PEARL-IV-Studie Teil 1 und 2 war jeweils in beiden Dosierungen sehr gut, die Nebenwirkungsrate lag in beiden Gruppen unter 5 % [54, 55]. Die Wirkung blieb auch während der Behandlungsintervalle und nach Abschluss der Behandlung sowie in der Follow-up-Phase bestehen.

Resümee

Benigne Uterusmyome treten mit zunehmendem Alter immer häufiger auf und führen zu Hypermenorrhöen verbunden mit Schmerzen, Unregelmäßigkeit im Blutungsverhalten und letztendlich auch zum verstärkten Auftreten von Anämien, aber auch von Fertilitätsstörungen. Das heißt, sie können die Lebensqualität der Frauen deutlich herabsetzen.

Dies führt bis heute noch immer in hohem Maße zu Hysterektomien, also zum Verlust des Organs, obwohl das Wissen über die extragenitalen Funktionen des Uterus deutlich zugenom-

men hat. Durch dieses Wissen, aber auch durch die in den letzten Jahren stattfindende Änderung der Einstellung der Frauen gegenüber den operativen Therapien, kommt der medikamentösen konservativen Therapie eine immer größere Bedeutung zu. Die in dieser Arbeit vorgestellten Studien PEARL I–IV zeigten nun eine neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von Myomen mit oder ohne Kombination mit modernen operativen Techniken. In allen PEARL-Studien konnten folgende Vorteile einer UPA-Therapie nachgewiesen werden:

Blutungskontrolle

Die Blutungskontrolle als einer der primären Studienparameter erfolgte in allen Studien rasch und mündete nach kurzer Zeit in eine Amenorrhö. So erreichte man bei 94 % der Patientinnen eine Blutungskontrolle, bei 90 % trat eine Amenorrhö ein [38, 54, 55]. Über die Therapiezyklen verkürzte sich das Zeitintervall bis zum Auftreten der Amenorrhö von 9,4 Tagen im 1. bis auf 4,2 Tage im 4. UPA-Behandlungszyklus. Zudem nahm bei wiederholter Gabe die Blutungsstärke in der therapiefreien Zeit nach jedem weiteren UPA-Behandlungszyklus ab [38]. Alle PEARL-Studien konnten somit zeigen, dass die Blutungskontrolle in den Nachfolgezyklen noch schneller einsetzte und dauerhaft anhielt.

Reduktion des Volumens der Myome

Der sekundäre Studienparameter der Volumenreduktion der 3 größten Myome nach 4 Behandlungszyklen lag bei 72 %. Insgesamt zeigten 80 % der Patientinnen eine Volumenreduktion von > 25 % [38]. Man nimmt an, dass UPA sowohl eine Apoptose in den Myomzellen induziert als auch eine Proliferationsabnahme von Myomzellen bewirkt. Somit kann eine langfristige intermittierende UPA-Behandlung, wie es die PEARL-IV-Studie zeigte, zu einer progressiven Regression der Myomerkrankung führen. Dadurch kommt es auch in der Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten zu keiner neuerlichen Zunahme des Myomvolumens.

Lebensqualität

Die deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung mit UPA konnte in allen PEARL-Studien bei nur geringen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Im Gegenteil war doch mit fortschreitendem Therapieverlauf eine Kumulation der positiven Effekte bei gleichzeitiger Reduktion der UPA-bedingten Nebenwirkungen feststellbar. Es kam zu einer Anhebung der Lebensqualität, auch Angst und Depressions-Scores wurden deutlich vermindert, ebenso bestehende Anämien und Schmerzen. Es fanden sich auf der anderen Seite auch nach mehreren UPA-Behandlungszyklen keine relevanten Beschwerden oder Nebenwirkungen, auch hinsichtlich der endometrialen Sicherheit. Bei 95 % der Studienteilnehmerinnen erwies sich eine Operation während des gesamten Beobachtungszeitraumes als nicht notwendig.

Arzneimittelsicherheit und Kontraindikationen

Es traten im Vergleich zu PEARL I und II auch in den weiteren Studien keine neuen Aspekte zur Arzneimittelsicherheit auf, ebenso was die Nebenwirkungen betrifft, die in allen Studien als nur gering zu bewerten sind.

Als Kontraindikationen gelten Genitalblutungen unklarer Genese, Endometrium-, Zervix-, Mamma- und Ovarialmaligno-

me, Hypersensitivität gegenüber UPA oder anderen Inhaltsstoffen, Schwangerschaft und Laktation.

Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse aller PEARL-Studien I–IV ergibt sich letztendlich eine Vielzahl von Indikationen und Anwendungen bei den Patientinnen. Somit eröffnet sich neben der präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Uterusmyome, die auch einen besonderen Stellenwert bei anämischen Patientinnen hat (siehe auch Empfehlung der präoperativen UPA-Therapie bei Vorliegen von Anämie in den deutschen Leitlinien für Hysterektomie [56], nun auch die seit 28.5.2015 europaweit zugelassene Langzeit-Intervalltherapie ohne Operation danach. Des Weiteren wäre die Behandlung von Hypermenorrhöen, auch ohne Myome, eine wünschenswerte Indikation für UPA, hier fehlen aber noch entsprechende valide Daten [56, 57]. Aber auch im Bereich der Fertilität und des Kinderwunsches ergeben sich in Verbindung mit den modernen reproduktionsmedizinischen Techniken völlig neue Behandlungsmöglichkeiten, wobei auch hier noch valide Daten fehlen. Es gibt aber bereits zahlreiche persönliche Erfahrungen, Fallberichte und Publikationen von spontanen Schwangerschaften nach UPA-Therapien [58–60]. Nach derzeitigem Wissensstand empfiehlt man den Versuch, spontane Schwangerschaften zu erzielen, erst nach einmaligem Abbluten nach der UPA-Therapie; reproduktionsmedizinische Maßnahmen wie IVF-Versuche sollten erst nach zweimaligem Abbluten nach einer UPA-Therapie durchgeführt werden.

Abschließend kann man feststellen, dass die Zulassung von Esmya® zur intermittierenden Langzeit-Therapie die Therapie von Myomen entscheidend bereichert hat: In vielen Fällen kann eine Hysterektomie verhindert und in den meisten Fällen eine Reduktion der Myomgröße sowie der assoziierten Symptomatik erzielt werden.

Literatur:

1. Marshall LM, Spiegelmann D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 967–73.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 100–7.
3. Parker WH. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 93: 1500–8.
4. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features and the management. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 393–96.
5. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterus myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid (Online)* 2011; 2011: pii0814.
6. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1224–30.
7. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 465–76.
8. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, et al. 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 gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999; 14: 313–20.
9. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signalling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 223–31.
10. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000; 65: 585–92.
11. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151: 2433–42.
12. Chegini N, Tang XM, Ma C. Regulation of transforming growth factor-beta1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4138–43.
13. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 913–20.
14. Joseph DS, Malik M, Nurudeen S, et al. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor beta-3. *Fertil Steril* 2010; 93: 1500–8.
15. Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-

- beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 76–83.
16. Serdar E, Balun MD. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2013; 369: 1344–55.
17. Chen Q, Rabach L, Noble P, et al. IL-11 receptor alpha in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol* 2005; 174: 2305–13.
18. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD003677.
19. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, et al.; Clinical Practice Gynaecology Committee and Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical guidelines. Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 37–61.
20. Doherty I, Mutlu I, Sinclair D, et al. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci* 2014; 21: 1067–92.
21. Engh MA, Otterlind L, Stjern Dahl JH, et al. Hysterectomy and incontinence: a study from the Swedish national register for gynaecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 614–8.
22. Altmann I, Granath F, Cnattingius S, et al. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1494–9.
23. Van der Vaart CH, van der Bom JG, de Leeuw JRJ, et al. The contribution of hysterectomy to the occurrence of urge and stress urinary incontinence symptoms. *BJOG* 2002; 109: 149–54.
24. Nahás E, Pontes A, Traiman P, et al. Inhibin B and ovarian function after total abdominal hysterectomy in women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 125–31.
25. Janson PO, Jansson I. The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 349–52.
26. Karga HJ. L-thyroxine therapy attenuates the decline in serum triiodothyronine in non-thyroidal illness induced by hysterectomy. *Metabolism* 2003; 52: 1307–12.
27. Luoto R, Grenman S, Salonen S, et al. Increased risk of Thyroid cancer among women with hysterectomies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 45–8.
28. Garget CE, Chan RWS, Schwab KE. Endometrial stem cells. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 377–83.
29. Moorman PG, Schildkraut JM, Iversen ES, et al. A prospective study of weight gain after premenopausal hysterectomy. *J Womens Health* 2009; 18: 699–708.
30. 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): S125–30.
31. Olive DL. The surgical treatment of fibroids for infertility. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 113–23.
32. Murakami T, Tamura M, Ozawa Y, et al. Safe techniques in surgery for hysteroscopic myomectomy. *J Obstet Gynecol Res* 2005; 31: 216–23.
33. Wen KC, Chen YJ, Sung PL, et al. Comparing uterine fibroids treated by myomectomy through traditional laparoscopy and 2 modified approaches ultraminilaparotomy and laparoscopically assisted ultraminilaparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 144.e1–8.
34. Netzhart C, Lavie O, Hsu S, et al. Robotic-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy – a retrospective matched control study. *Fertil Steril* 2009; 91: 556–9.
35. Carbonnel M, Goetgheluck J, Frati A, et al. Robot-assisted laparoscopy for infertility treatment: current views. *Fertil Steril* 2014; 101: 621–6.
36. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014; 102: 640–8.
37. Donnez J, Tomaszewski J, Nouri K, et al. Long term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
38. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al.; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
39. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 459–67.
40. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005073.
41. Clark NA, Mumford ST, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 151–61.
42. Bohlmann MK, Hunold P, Rabe T, et al. Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen – Hochintensive fokussierter Ultraschall. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2013; 9: 266–72.
43. Campo S, Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod* 1999; 14: 44–8.
44. Ke LQ, Yang K, Li J, et al. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007692.
45. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids with undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002; 109: 1097–108.
46. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical application. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.
47. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. the spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21: 591–8.
48. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koskas M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health* 2015; 7: 321–30.
49. Pohl O, Osterloh I, Gotteland J. Ulipristal acetate-safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10-50 mg per day. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 314–20.
50. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 2011; 96: 1175–89.
51. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 173–84.
52. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al.; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
53. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al.; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
54. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al.; PEARL IV Part I Study Group. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.e3.
55. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al.; PEARL IV Part II Study Group. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105: 165–173.e4.
56. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. Stand April 2015. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-070L_S3_Indikation_und_Methodik_der_Hysterektomie_2015-08.pdf [gesehen: 11/2015].
57. Wiborny R. Fallbericht: Ulipristalacetat in der Behandlung von Menorrhagien hervorgerufen durch Myome und Endometriose. *J Gynäkolog Endokrinol* 2015; 25 (2): 30–1.
58. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014; 102: 1404–9.
59. Römer T. Fallbericht: Erfolgreiche Schwangerschaft nach kombinierter präoperativer Ulipristalacetat-Vorbehandlung und laparoskopischer Myomenukleation bei tiefsitzendem Zervixhinterwandmyom und Kinderwunsch. *J Gynäkolog Endokrinol* 2015; 25 (2): 32–4.
60. Monleon J, Martinez-Varea A, Galliano D, et al. Successful pregnancy after treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids. *Case Report. Obstet Gynecol* 2014; 314: 587.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Franz Fischl

A-1180 Wien, Weimarer Straße 5/16

E-Mail: franz@fischl.cc, franz.fischl@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

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](#)