

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



## Die Anwendung von selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs) zur medikamentösen Behandlung von Uterusmyomen: Ulipristalacetat im Fokus // The Administration of SPRMs for the Medical Treatment

Rabe T, Sänger N, Ebert AD, Römer T, Tinneberg HR  
Albring C, Bohlmann M, Bitzer J, Egarter C, König K  
Hadji P, Merkle E, Merki-Feld G, Mettler L, Peters K  
Rimbach S, Strowitzki T, Wallwiener M  
*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2017; 14 (3), 113-122

[www.kup.at/repromedizin](http://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

# Die Anwendung von selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs) zur medikamentösen Behandlung von Uterusmyomen: Ulipristalacetat im Fokus

T. Rabe<sup>1</sup>, N. Sängler<sup>2</sup>, A. D. Ebert<sup>3</sup>, T. Römer<sup>4</sup>, H. R. Tinneberg<sup>5</sup>

Arbeitskreis „Myome“: C. Albring<sup>6</sup>, M. Bohlmann<sup>7</sup>, J. Bitzer<sup>8</sup>, C. Egarter<sup>9</sup>, K. König<sup>10</sup>, P. Hadji<sup>11</sup>, E. Merkle<sup>12</sup>, G. Merki-Feld<sup>13</sup>, L. Mettler<sup>14</sup>, K. Peters<sup>15</sup>, S. Rimbach<sup>16</sup>, T. Strowitzki<sup>17</sup>, M. Wallwiener<sup>17</sup>

Uterusmyome sind die häufigsten gutartigen Tumoren bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Ihre Symptomatik ist vielfältig, die Lebensqualität der betroffenen Frauen kann erheblich beeinträchtigt werden. Während die Behandlung bisher vorwiegend durch chirurgische Interventionen erfolgte, eröffnen die selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs) neue medikamentöse Therapiealternativen. Der Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit des SPRM Ulipristalacetat (UPA) erfolgte durch mehrere klinische Studien (PEARL I–IV), sowohl hinsichtlich der präoperativen Anwendung als auch im Hinblick auf eine flexible Intervalltherapie bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen.

**Schlüsselwörter:** Uterusmyome, SPRM, UPA, präoperative Anwendung, flexible Intervalltherapie, Langzeittherapie

**The Administration of Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) for the Medical Treatment of Uterine Fibroids with a Focus on Ulipristalacetate.** Uterine fibroids are the most common benign tumors in women of reproductive age. Their symptoms are diverse and quality of life may be impaired significantly. While up to now uterine fibroids were treated mainly by surgical interventions, selective progesterone receptor modulators (SPRMs) open new medical alternatives of treatment. Efficacy and safety of the SPRM ulipristal acetate (UPA) were proven by several clinical studies (PEARL I–IV) both for preoperative administration and as flexible intermittent treatment in patients with symptomatic uterine fibroids. **J Reproduktionsmed Endokrinol Online 2017; 14 (3): 113–22.**

**Key words:** uterine fibroids, SPRM, UPA, preoperative administration, flexible intermittent treatment

## ■ Einleitung

Uterusmyome (Synonym: Leiomyome) sind benigne Tumore, die von der glatten Muskulatur des Uterus, dem Myometrium, ausgehen. Sie bestehen aus glatten Muskelzellen und Fibroblasten, die in reichlich extrazelluläre Matrix eingebettet sind und eine beträchtliche Größe erreichen können. Sie wachsen intramural, subserös oder submukös und werden in 8 unterschiedliche Typen klassifiziert [1].

## Klinische Symptomatik

Myome treten bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter auf und können zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen [2]. Die klinische Symptomatik umfasst Menstruationsstörungen (z. B. Hypermenorrhö, Menorrhagie, Dysmenorrhö) bis hin zu einer Anämie. Die Größenzunahme des Uterus kann zu gastrointestinalen Symptomen (z. B. Obstipation), Miktionsstörungen (z. B. Restharn, Nykturie, Polla-

kisurie) und Schmerzen bzw. Druckgefühl im Becken- bzw. Bauchbereich führen. Weitere Manifestationsmöglichkeiten sind Fertilitätsstörungen oder rezidivierende Fehlgeburten. Patientinnen mit Myomen können jedoch auch völlig beschwerdefrei sein [3, 4].

## Risikofaktoren

Alter und ethnische Zugehörigkeit sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Myomen. Bei präpubertären Mädchen wurden bisher keine Myome beschrieben. Myome entwickeln sich erst im jugendlichen Alter, mit steigender Inzidenz bis zur Menopause. In den USA wurde bei Frauen mit afrikanischer Abstammung im Vergleich zu kaukasischen Frauen eine um das Zweibis Dreifache erhöhte Inzidenz von Uterusmyomen beobachtet [5]. Als weitere mögliche Risikofaktoren werden Nulliparität, frühe Menarche, Dysmenorrhö in der Anamnese, Myome in der Familienanamnese, genetische Faktoren so-

wie ein hoher Body-mass-Index (BMI) genannt; möglicherweise ist das Risiko auch bei Hypertonie und Diabetes erhöht [4–6].

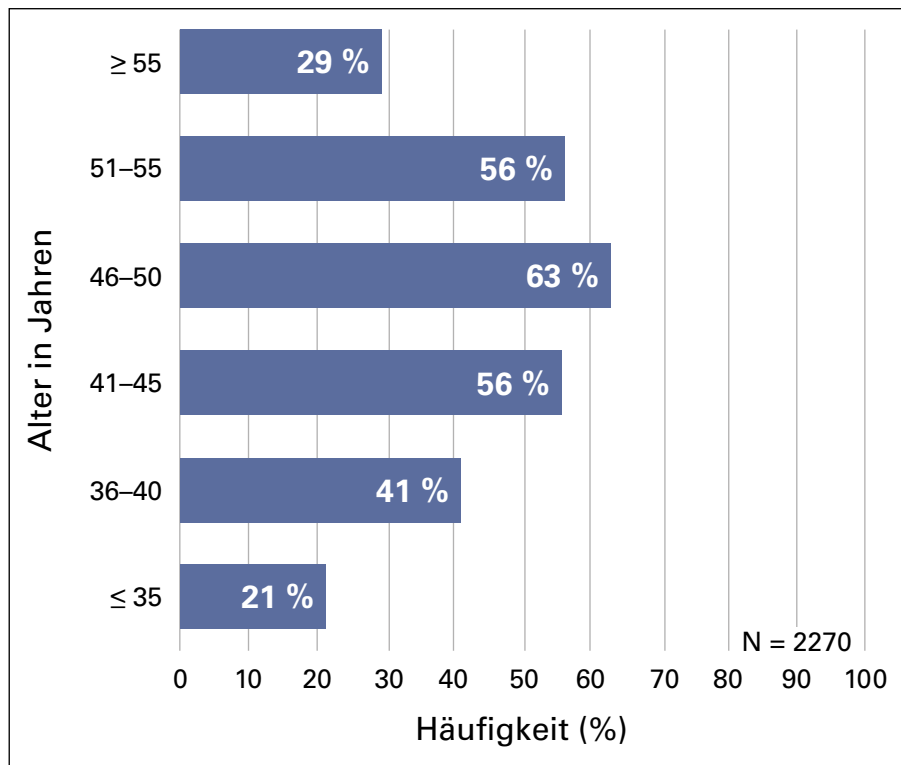
## Epidemiologie

Myome sind die häufigsten gutartigen, soliden Tumore des weiblichen Genitaltrakts [7]. In einer prospektiven Studie zur Prävalenz von Myomen in Deutschland beschrieben Ahrendt et al. die Daten von 2296 Frauen, die ambulante gynäkologische Einrichtungen aufsuchten und mindestens 30 Jahre alt waren [7]. Bei 41,6 % der Frauen wurden mittels transvaginaler Sonographie Myome festgestellt. Es konnte eine Altersabhängigkeit nachgewiesen werden. Mit zunehmendem Alter stieg die Prävalenz der Myome in der Prämenopause von 21,3 % (30–35 Jahre) auf 62,8 % (46–50 Jahre) an. Bei den > 50-jährigen Patientinnen ging die Prävalenz wieder zurück und erreichte einen Wert von 29,4 % (Abb. 1).

Eingegangen: 18. November 2016; akzeptiert: 19.12.2016 (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber: Dr. G. Döhmen, Mönchengladbach).

Aus: <sup>1</sup>DGGGEF; <sup>2</sup>Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/M; <sup>3</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Deutsches Endometriosezentrum Berlin; <sup>4</sup>Evangelisches Krankenhaus, Köln; <sup>5</sup>Universitäts-Frauenklinik Gießen; <sup>6</sup>Berufsverband der Frauenärzte e. V. Hannover; <sup>7</sup>Universitäts-Frauenklinik Mannheim; <sup>8</sup>Basel, CH; <sup>9</sup>Medizinische Universität Wien; <sup>10</sup>Berufsverband der Frauenärzte, Steinbach/Ts; <sup>11</sup>Sektion Osteoonkologie, gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Krankenhaus Nordwest Frankfurt am Main; <sup>12</sup>Bad Reichenhall; <sup>13</sup>Klinik für Reproduktionsendokrinologie Zürich; CH; <sup>14</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Christian-Albrechts-Universität Kiel; <sup>15</sup>Hamburg; <sup>16</sup>Frauenklinik Krankenhaus Agatharied GmbH, Hausham; <sup>17</sup>Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Past-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V., D-69120 Heidelberg; E-Mail: thomas\_rabe@yahoo.de



**Abbildung 1:** Prävalenz von Myomen nach Altersgruppen in Prozentangaben (n = 2270). Erstellt nach Daten aus [7].  
© T. Rabe

In dieser Untersuchung korrelierte das Auftreten von Myomen weder mit dem Alter bei Menarche noch mit dem Body-mass-Index. Die Autoren gehen aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse davon aus, dass > 40 % der Frauen > 30 Jahre an Myomen leiden und dass > 50 % der Frauen in Deutschland irgendwann in ihrem Leben Uterusmyome entwickeln.

### Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Uterusmyome ist bisher weitgehend ungeklärt. Bislang wurden neben den Sexualhormonen genetische und epigenetische Faktoren, Zytokine, Chemokine und Komponenten der extrazellulären Matrix mit der Entstehung von Myomen in Verbindung gebracht [4]. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass nicht nur Estrogen, sondern insbesondere Progesteron eine wichtige Rolle für die Entstehung und das Wachstum von Myomen spielt. Laut Kim und Sefton [8] beinhaltet der Wirkmechanismus von Progesteron nicht nur klassische nukleäre Rezeptoreffekte auf die Genregulation, sondern es gibt auch Hinweise dafür, dass die Progesteron-Rezeptor- (PR-) Signalwege direkt aktivieren, mit Wachstumsfaktor-Signalsystemen interagieren und dadurch die Proliferation und das Überleben von Myomen fördern.

### Therapieoptionen

Bei ungefähr einem Drittel der Patientinnen mit Uterusmyomen besteht aufgrund der klinischen Symptomatik, wie z. B. schwere Blutungen, Schmerzen im Beckenbereich und Infertilität, Behandlungsbedarf [4]. Laut Stewart et al. [5] wurden bislang nur wenige randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden miteinander vergleichen und dabei zugleich Variablen wie z. B. Alter, Ethnizität und Tumoreigenschaften berücksichtigen.

Mögliche Therapieoptionen sind neben diversen chirurgischen (z. B. Hysterektomien oder organerhaltende minimal-invasive Eingriffe) und radiologisch-gynäkologischen Therapieverfahren (z. B. Uterusarterienembolisation [UAE], Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall [MRgFUS]) auch medikamentöse Behandlungsstrategien. Eine ausführliche Darstellung der aktuellen Therapieoptionen einschließlich ihrer Vor- und Nachteile erfolgte in der Publikation von Rabe et al. [2].

Kriterien, die bei der Auswahl der am besten geeigneten Therapie zu berücksichtigen sind, sind das Lebensalter, der Wunsch der Patientin nach Erhaltung des Organs und/oder der Fertilität sowie tu-

morassozierte Faktoren wie Anzahl, Größe und Lage der Myome [4].

Viele Therapieoptionen bei Myompatientinnen beinhalten chirurgische Interventionen, ungefähr ein Drittel bis die Hälfte aller Hysterektomien sind auf Myome zurückzuführen [5]. Somit gibt es einen großen Bedarf, neue wirksame Therapiealternativen für Frauen zu entwickeln, bei denen der Organerhalt sowie der Erhalt der Fertilität im Vordergrund stehen. In diesen Fällen bietet sich eine medikamentöse Behandlung an.

Therapeutisch zunehmend seltener werden GnRH-Agonisten eingesetzt, die über eine Senkung der Progesteron- und Estrogenspiegel eine passagere Menopause mit Amenorrhö auslösen und somit zu einem Anstieg des Hämoglobinspiegels führen; darüber hinaus führt ihre Gabe zu einer Reduktion der Myomgröße. Der Einsatz von GnRH-Agonisten erfolgt präoperativ. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils mit klimakterischen Beschwerden und Abnahme der Knochendichte können sie jedoch nur über einen kurzen Zeitraum angewandt werden [4, 9]. Zudem ist die erzielte Reduktion des Uterus- bzw. Myomvolumens nach Absetzen der Medikation relativ schnell reversibel [9].

Als weitere Substanzklasse sind die selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs) zu nennen. Ein Vertreter dieser Klasse ist Ulipristalacetat (UPA), das 2012 zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist, zugelassen wurde. Seit Mai 2015 hat Ulipristalacetat auch eine Zulassung zur flexiblen Intervall-Therapie und bietet somit eine vollwertige Alternative zu einem operativen Eingriff.

### ■ Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs)

SPRMs sind eine Substanzklasse synthetischer Steroide mit agonistischen und/oder antagonistischen Effekten an den Progesteron-Rezeptoren (PR). Aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit mit Progesteron können sie dessen Rezeptor besetzen, in Abhängigkeit von der Ände-

rung der Konformation des Rezeptors infolge der Bindung kommt es zur Anlagerung von Ko-Repressoren oder Ko-Aktivatoren an die entsprechenden Bindungsdomänen. Ob ein SPRM eher agonistisch oder antagonistisch wirkt, hängt von dessen Struktur und der Änderung der Konformation des Progesteron-Rezeptors sowie vom Vorhandensein von Ko-Regulatoren (Verhältnis von Ko-Aktivatoren zu Ko-Repressoren) in einem bestimmten Zelltyp ab (siehe Darstellung in: [http://www.fertstert.org/cms/attachment/2001007371/2003764423/gr1\\_lrg.jpg](http://www.fertstert.org/cms/attachment/2001007371/2003764423/gr1_lrg.jpg)). Die Aktivität eines SPRM wird zudem durch Gewebeart und Zelltyp sowie den physiologischen Kontext (z. B. Schwangerschaft) beeinflusst [10, 11].

Im Unterschied zu GnRH-Agonisten, deren Wirkung ausschließlich an der Hypophyse ansetzt und dort eine Down-Regulierung und Desensibilisierung der GnRH-Rezeptoren mit konsekutivem Abfall der Estradiol- und Progesteron-Serumspiegel bewirkt, haben SPRMs direkte Effekte auf Hypophyse, Myom und Endometrium [4] (Abb. 2). Über die direkte Wirkung an der Hypophyse wird durch Hemmung der Ovulation (bei ca. 80 % der Patientinnen) und gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Estradiolspiegel im mittleren folliculären Bereich eine Amenorrhö induziert [12]. Der direkte Effekt auf das Endometrium äußert sich in einem Sistieren der uterinen Blutungen und in benignen reversiblen Veränderungen des Endometriums (PAEC: *Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*) sowie reversiblen endometrialen Verdickungen. Darüber hinaus bewirken SPRMs eine Myomreduktion, indem sie die Zellproliferation inhibieren und eine Apoptose induzieren [4].

## ■ Ulipristalacetat

Folgende Effekte des SPRM Ulipristalacetat (UPA) wurden beschrieben:

- **Myome:** Hemmung der Proliferation, Induktion der Apoptose und Reduktion der extrazellulären Matrix, wahrscheinlich durch erhöhte Expression der Metalloproteinase- (MMP-) 2, führen zur Myomreduktion [13].
- **Hypophyse:** Eine Hemmung oder Verzögerung der Ovulation bei teilweise reduzierten LH-, FSH- und Estradiol-Spiegeln im physiologischen

### Ulipristalacetat hat eine direkte Wirkung auf





|  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Hypophyse</b></li> <li>■ Progesteron-Aktivität wird blockiert</li> <li>■ FSH-Ausschüttung wird reduziert</li> <li>■ Aufrechterhaltung prämenopausaler Östrogenspiegel</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Myomzellen</b></li> <li>■ Zellen vermehren sich nicht mehr und sterben ab</li> </ul> <p>→ <b>Verkleinerung der Myome</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Gebärmutter-schleimhaut</b></li> <li>■ induziert endometriale Veränderungen</li> </ul> <p>→ <b>Blutungskontrolle und Blutungsstopp</b></p> |
|--|--|--|

→ **trägt zur Blutungskontrolle und zum Blutungsstopp bei**

**Abbildung 2:** Effekte von Ulipristalacetat auf Hypophyse, Endometrium und Myom. Übersetzter Nachdruck aus [4] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen von ESHRE. (OUP und ESHRE tragen für die Exaktheit der Übersetzung keine Verantwortung und sind hierfür nicht haftbar. Ausschließlich T. Rabe ist verantwortlich für die vorliegende Übersetzung).

Bereich (60–150 pg/ml, mittlerer folliculärer Bereich) führen zur Blutungskontrolle, ohne Auftreten von Symptomen eines Estrogenmangels [14].

- **Endometrium:** Die Interaktion mit endometrialen Progesteron-Rezeptoren führt bei den meisten Frauen zu einer Amenorrhö und somit zu einer Blutungskontrolle [14, 15]. Unter der Therapie mit einem SPRM kann eine sonographisch darstellbare Verdickung des Endometriums auftreten, die jedoch keine endometriale Hyperplasie darstellt. Dieser Effekt ist asymptomatisch und nach Therapieende und erneutem Eintreten der Menstruation reversibel. In den meisten Fällen wird diese endometriale Verdickung durch substanzklassenspezifische Veränderungen des Endometriums, die als PAEC bezeichnet werden, hervorgerufen [10]. PAEC stellen eine eigene histologische Entität dar, die als benigne und komplett reversibel angesehen wird [16, 17]. Charakteristisch für PAEC ist ein inaktives, schwach proliferierendes Epithel mit Asymmetrie des stromalen und epithelialen Wachstums, das zu prominenten zystisch erweiterten Endometriumdrüsen führt, die gleichzeitig epitheliale Effekte von Estrogen (mitotisch) und Gestagen (sekretorisch) aufweisen. Weitere Merkma-

le sind ein inaktiv erscheinendes und mitotisch wenig aktives (schwach proliferierendes) Endometrium, erhöhte Apoptose im glandulären Epithel und ein kompaktes Stroma [10].

## ■ Klinische Wirksamkeitsbelege

### Präoperative Anwendung

Im Februar 2012 wurde UPA zur Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist, zugelassen. Der Wirksamkeitsnachweis für diese Indikation basiert auf den Studien PEARL I und PEARL II [18, 19]. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Ziel der Studie PEARL I war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von UPA in Dosierungen von 5 mg/d und 10 mg/d im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen vor einer geplanten Operation. Alle Patientinnen erhielten während der Behandlung 80 mg Depot-Eisen(II)-Sulfat pro Tag. PEARL II ist eine Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Nachweis der Wirksamkeit von UPA versus dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat in Bezug auf die Reduktion verstärkter uteriner Blutungen bei Myompatientinnen, bei welchen eine Operation geplant war.

In diesen Studien zeigte sich, dass durch die Gabe von UPA bei > 90 % der Patientinnen Blutungen aufgrund von Myomen schwächer werden bzw. sistieren. Die Amenorrhö-Rate unter der Therapie mit UPA 5 mg und 10 mg lag zwischen 73 % und 89 %. Unter UPA wurde in PEARL I häufiger eine Korrektur der Anämie (Hb > 12 g/dl) erreicht als un-

ter Placebo (85–89 % vs. 77 %) [10, 18]. Eine Blutungskontrolle setzte unter UPA schneller als mit dem GnRH-Agonisten ein. Eine Amenorrhö trat unter UPA nach 5–7 Tagen (Median), unter Leuprorelinacetat erst nach 21 Tagen ein [19]. Laut Donnez et al. [20] zeigten in beiden Studien 80 % der Patientinnen eine klinisch relevante Reduktion > 25 % des

Myomvolumens, bei 50 % der Frauen nahm das Myomvolumen um 50 % ab.

In beiden UPA-Behandlungsgruppen lagen die Estradiolspiegel im mittleren follikulären Bereich, während diese bei den mit Leuprorelinacetat behandelten Patientinnen auf postmenopausale Werte sanken [10]. Hitzewallungen traten un-

**Tabelle 1:** Tabellarische Darstellung der wichtigsten Ergebnisse aus den Studien PEARL I – III. Erstellt nach Daten aus [18, 19, 21].

|                | <b>Studiendesign</b>  | <b>Studienmedikation/-dauer</b>   | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Studienpopulation</b>   | <b>Primäre Endpunkte und Ergebnisse</b>  | <b>Sekundäre Endpunkte und Ergebnisse</b>  |
|----------------|---|---|--|--|--|--|
| PEARL I [18]   | doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert, multizentrisch, parallele Gruppen   | UPA 5 mg/d vs. UPA 10 mg/d vs. Placebo<br>Dauer: 12 Wochen<br>Alle Patienten erhielten zusätzlich Eisen                               | Frauen mit Myomen, Hypermenorrhö (PBAC > 100), Anämie (Hb < 10,2 g/dl), bei denen eine Operation geplant ist | UPA 5 mg: n = 96<br>UPA 10 mg: n = 98<br>Placebo: n = 48   | Anteil Patientinnen mit normal starker Menstruationsblutung (PBAC < 75) in Woche 13:<br>UPA 5 mg: 91 %*<br>UPA 10 mg: 92 %*<br>Placebo: 19 %<br>*p < 0,001<br>Änderung des Myom-Gesamtvolumens verglichen mit dem Wert vor Behandlungsbeginn (Median) in Woche 13:<br>UPA 5 mg: -21,2 %*<br>UPA 10 mg: -12,3 %**<br>Placebo: +3 %*<br>p = 0,002**<br>p = 0,006 | Patientinnen mit Amenorrhö in Woche 13:<br>UPA 5 mg: 73 %*<br>UPA 10 mg: 82 %*<br>Placebo: 6 %<br>*p < 0,001<br>Menstruationsblutung: PBAC vor Behandlungsbeginn (Median)<br>UPA 5 mg: 386<br>UPA 10 mg: 330<br>Placebo: 376 vs. in Woche 13:<br>UPA 5 mg: -329*<br>UPA 10 mg: -326*<br>Placebo: -59<br>*p < 0,001                 |
| PEARL II [19]  | doppelblind, randomisiert, parallele Gruppen, Doppel-Dummy, Nicht-Unterlegenheitsstudie   | UPA 5 mg/d vs. UPA 10 mg/d vs. Leuprorelinacetat (LA) 3,75 mg i. m./1x Monat<br>Dauer: 12 Wochen                                      | Frauen mit Myomen, Hypermenorrhö, bei denen eine myomspezifische Operation geplant ist                       | UPA 5 mg: n = 93<br>UPA 10 mg: n = 95<br>LA: n = 93  | Anteil Patientinnen mit normal starker Menstruationsblutung (PBAC < 75) in Woche 13:<br>UPA 5 mg: 90 %*<br>UPA 10 mg: 98 %**<br>LA: 89 %<br>*1,2 (95%-CI: -9,3–11,8)<br>**8,8 (95%-CI: 0,4–18,3)   | Patientinnen mit einer Amenorrhö in Woche 13:<br>UPA 5 mg: 75 %<br>UPA 10 mg: 89 %<br>LA: 80 %<br>Änderung des Myom-Volumens (Median) (die 3 größten Myome wurden gemessen) vor Behandlungsbeginn und in Woche 13:<br>UPA 5 mg: -36 %<br>UPA 10 mg: -42 %<br>LA: -53 %   |
| PEARL III [21] | Langzeituntersuchung Phase III<br>UPA-Behandlungsintervalle: offen<br>NETA-Behandlungsintervall: doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert | Pro Intervall: UPA 10 mg/d über 12 Wochen<br>gefolgt von NETA 10 mg/d über 10 Tage oder Placebo für insgesamt 4 Behandlungsintervalle | Frauen mit symptomatischen Myomen, bei denen eine myomspezifische Operation geplant ist                      | UPA Behandlung<br>Intervall 1 n = 132<br>Intervall 2 n = 131<br>Intervall 3 n = 119<br>Intervall 4 n = 107 | Patientinnen mit einer Amenorrhö nach jedem Behandlungsintervall<br>Intervall 1: 79,5 %<br>Intervall 2: 88,5 %<br>Intervall 3: 88,2 %<br>Intervall 4: 89,7 %   | Myom-Volumen (die 3 größten Myome wurden gemessen) im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn (Median)<br>Intervall 1: -45 %<br>Intervall 2: -63 %<br>Intervall 3: -67 %<br>Intervall 4: -72 %<br>Zeit bis zum Eintritt der Amenorrhö<br>Intervall 1: 4 Tage<br>Intervall 2: 2 Tage<br>Intervall 3: 3 Tage<br>Intervall 4: 3 Tage |

PBAC: pictorial blood-loss assessment chart, UPA: Ulipristalacetat, LA: Leuprorelinacetat, NETA: Norethisteronacetat

ter GnRH-Therapie signifikant häufiger auf. Bei einem Teil der Frauen, die nach Studienende nicht operiert wurden, wurde beobachtet, dass die unter UPA erzielte Myomreduktion bis zu 6 Monate nach Therapieende anhielt, während bei den mit dem GnRH-Agonisten behandelten Frauen das Myomwachstum schnell wieder einsetzte [10, 19]. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde eine weitere Studie – PEARL III – initiiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Langzeittherapie mit 10 mg UPA/d für jeweils 12 Wochen zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome zu untersuchen.

### Wiederholte Intervallbehandlung

PEARL III [21] war eine offene Studie, bei der jedem 12-wöchigen Behandlungsintervall mit UPA (Tagesdosis 10 mg) eine doppelblinde 10-tägige Gabe von Norethisteronacetat (NETA) oder Placebo folgte. Bis zu 4 Behandlungsintervalle mit UPA waren insgesamt möglich. Ziel dieser multizentrischen klinischen Phase-III-Studie war die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervalltherapie mit UPA.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die wiederholte Anwendung von UPA dessen potenziellen Nutzen hinsichtlich der Blutungskontrolle und Myomreduktion maximieren kann [10, 20]. Bei < 10 % der Patienten traten nach den jeweiligen Behandlungsintervallen transiente endometriale Verdickungen auf. Hyperplasien oder Adenokarzinome des Endometriums wurden zu keinem Zeitpunkt beobachtet [21]. Die Gabe von NETA nach jedem UPA-Behandlungsintervall hatte keinen Einfluss auf die Myomgröße oder die Histologie des Endometriums. Die wichtigsten Ergebnisse aus PEARL III sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Auf eine ausführliche Ergebnisdarstellung wird an dieser Stelle verzichtet, da die Dosierung 10 mg/d in Deutschland zur Myomtherapie nicht zugelassen ist.

In der aktuellsten Studie PEARL IV wurden Wirksamkeit und Sicherheit von UPA in 4 aufeinander folgenden 12-wöchigen Behandlungsintervallen untersucht [22, 23]. Im Anschluss an jedes Behandlungsintervall erfolgte ein 3-monatiges therapiefreies Follow-up. PEARL IV

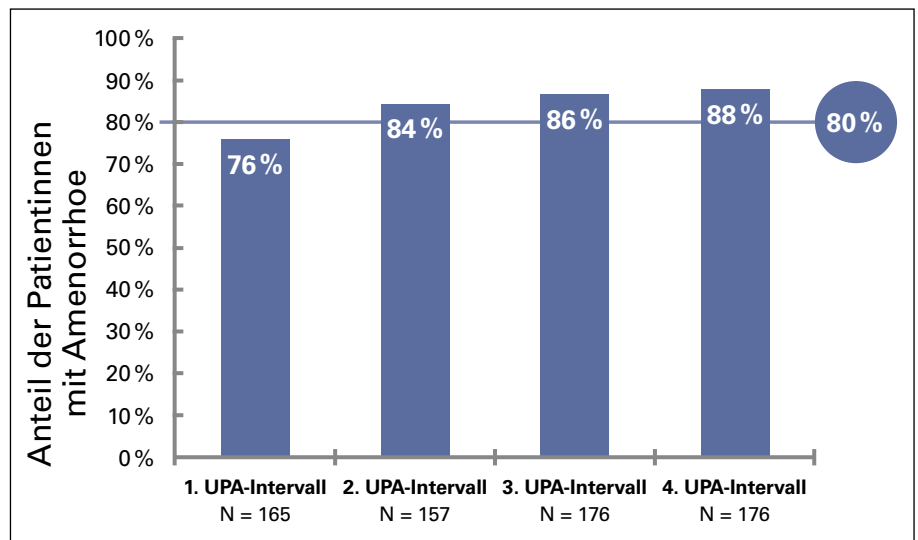


Abbildung 3: Anteil der Patientinnen mit Amenorrhö am Ende jedes Behandlungsintervalls mit UPA 5 mg (PP4; PEARL IV). © T. Rabe

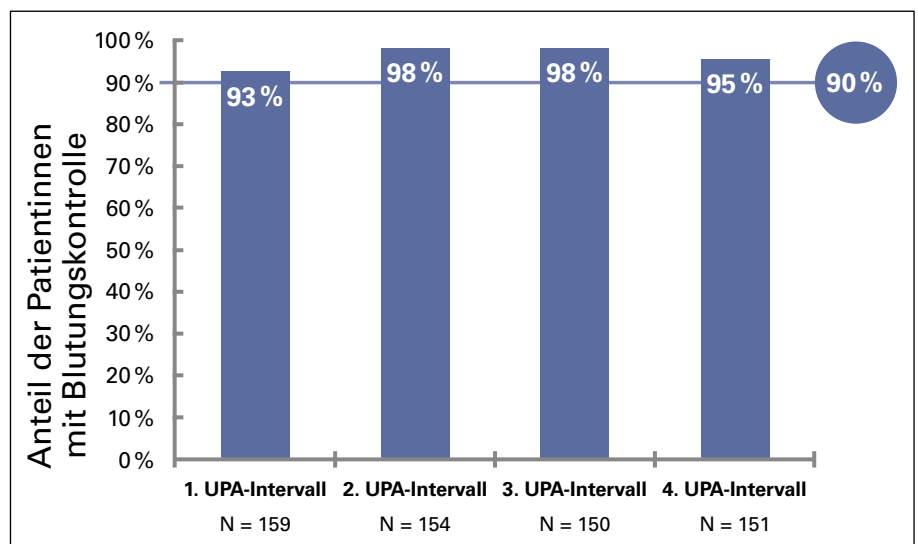


Abbildung 4: Anteil der Patientinnen mit Blutungskontrolle am Ende jedes Behandlungsintervalls mit UPA 5 mg (PP4; PEARL IV). © T. Rabe

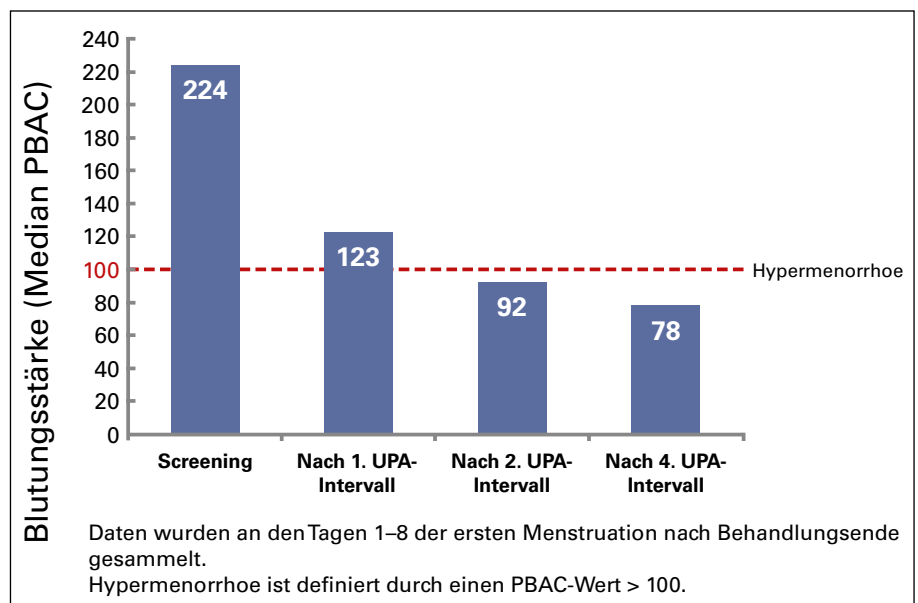


Abbildung 5: Blutungsstärke (PBAC Median) der ersten Menstruation nach Ende eines Behandlungsintervalls (FAS1; PEARL IV). © T. Rabe

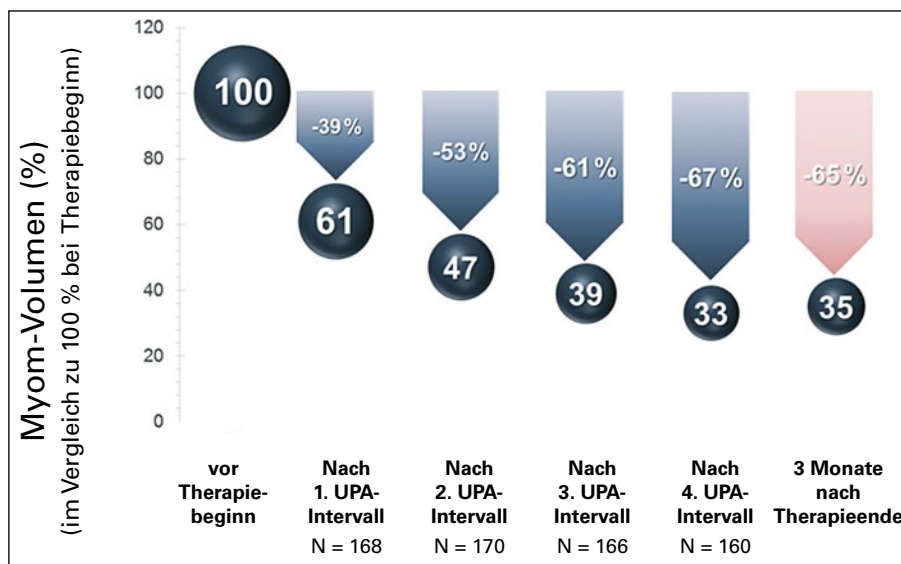


Abbildung 6: Volumenänderung der 3 größten Myome (Median) im Vergleich zum Ausgangswert. © T. Rabe

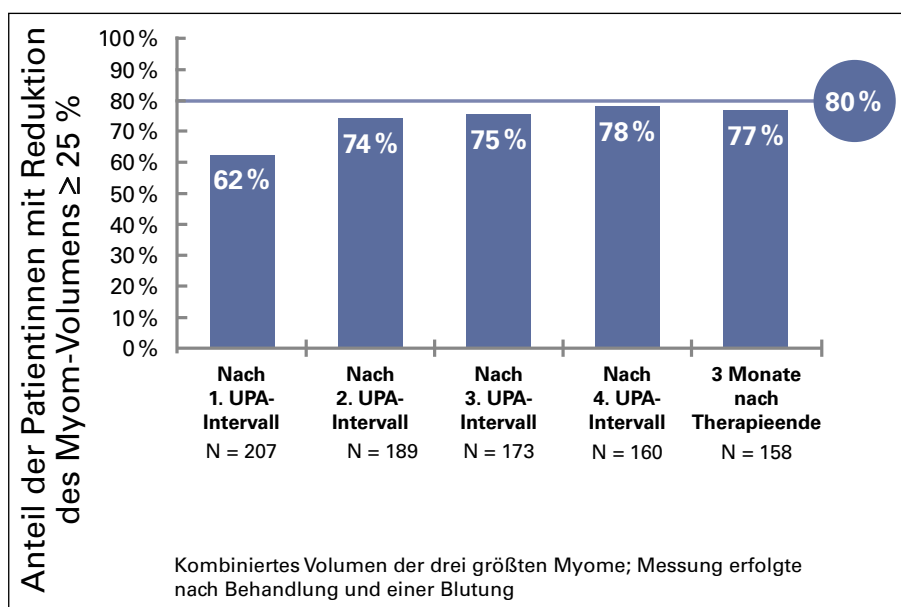


Abbildung 7: Anteil der Patientinnen mit klinisch signifikanter Reduktion des Myomvolumens  $\geq 25\%$  (FAS1). Übersetzt aus [20] mit freundlicher Genehmigung von Edizioni Minerva Medica.

war eine doppelblinde randomisierte Studie, in der die Patientinnen eine Therapie mit UPA in einer Tagesdosis von 5 mg oder 10 mg erhielten. Der Behandlungsbeginn erfolgte innerhalb der ersten 4 Tage der Menstruation, das nächste Therapieintervall startete erst mit Einsetzen der 2. Blutung nach Abschluss des vorangegangenen Behandlungsintervalls. Insgesamt wurden 451 Myompatientinnen mit starken Blutungen in die Studie aufgenommen, von denen 228 eine Tagesdosis von 5 mg erhielten, 223 wurden mit 10 mg UPA behandelt. Primäres Wirksamkeitskriterium war der Anteil der Patientinnen mit Amenorrhö (Definition:  $\leq 1$  Tag mit Spotting in einem 35-Tage-Intervall) nach allen 4 Behandlungsintervallen. Die Amenorrhö-Rate und die Zeit

bis zum Eintreten einer Amenorrhö nach jedem einzelnen Therapieintervall, Blutungskontrolle (Definition: keine schwere Blutung und Blutungsdauer von maximal 8 Tagen während der letzten 56 Tage eines Behandlungsintervalls) nach jedem Behandlungsintervall, Myomvolumen, Schmerz und Lebensqualität waren sekundäre Wirksamkeitskriterien. Als Endpunkte für die Sicherheit wurde die Rate der vorzeitigen Studienabbrecher aus Sicherheitsgründen (d. h. nach Studienprotokoll klinisch signifikante Veränderungen bei der gynäkologischen Untersuchung der Brust, ovarieller Ultraschall, EKG, Labordiagnostik, vitale Zeichen, Endometriumdicke und -histologie) und die Häufigkeit von Nebenwirkungen definiert.

In dieser Arbeit werden nur die Ergebnisse für die Dosierung 5 mg UPA dargestellt, da nur diese in Deutschland zur Myombehandlung zugelassen wurde. Falls nicht anders angegeben, stammen alle hier angegebenen Daten aus der Publikation von Donnez et al. einschließlich der ergänzenden Auswertung im Anhang (2016; Part II) und beziehen sich entweder auf das „Full Analysis Set“ (FAS1: alle Patientinnen, die mindestens einmal im 1. Therapieintervall die Studienmedikation erhalten haben) oder das „Per-Protocol-Set“ (PP4: alle Patientinnen, die die Studienmedikation im 4. Behandlungsintervall mindestens 56 Tage lang erhalten haben). In Bezug auf das primäre Wirksamkeitskriterium wurde eine Amenorrhö-Rate über alle 4 Behandlungsintervalle von 48,7 % festgestellt. Die Amenorrhö-Raten im Per-Protocol-Set (PP4) waren in den einzelnen Behandlungsintervallen 75,8 %, 84,1 %, 86,4 % und 87,5 % (Abb. 3). Die entsprechenden Ergebnisse der FAS1 über die einzelnen Therapieintervalle waren konstant hoch (71,8 %, 74,1 %, 73,3 % nach Intervall 1, 2 und 3) und bei ca. 70 % der Frauen war nach dem 4. UPA-Behandlungsintervall eine Amenorrhö eingetreten. Die Zeit bis zum Auftreten einer Amenorrhö lag in allen Therapieintervallen bei 5–6 Tagen (Median). Die Effekte von UPA 5 mg hinsichtlich der Blutungskontrolle im Studienverlauf sind für das Per-Protocol-Set (PP4) in Abbildung 4 dargestellt. Im Full-Analysis-Set 1 waren am Ende des 4. Behandlungsintervalls bei 73,3 % der Patientinnen die Blutungen unter Kontrolle, gleichzeitig war der PBAC („pictorial bleeding assessment chart“) von 224 auf 77,5 (Median) gesunken (Abb. 5). In Bezug auf die Blutungsstärke während der Behandlungspausen wurde beobachtet, dass mit mindestens 2 12-wöchigen Behandlungsintervallen unter UPA eine Blutungsstärke PBAC < 100 erreicht wird, die somit unterhalb des Grenzwerts für eine Hypermenorrhö (PBAC = 100) liegt. Das Myomvolumen (gemessen wurde das Volumen der 3 größten Myome) nahm im Vergleich zum Ausgangswert kontinuierlich mit jedem Behandlungsintervall ab (Abb. 6). Der Anteil der Patientinnen mit einer klinisch signifikanten Reduktion des Myomvolumens ( $\geq 25\%$ ) stieg von 62,3 % nach dem 1. Behandlungsintervall auf 78,1 % nach dem 4. Behandlungsintervall. Bei der Follow-up-Unter-

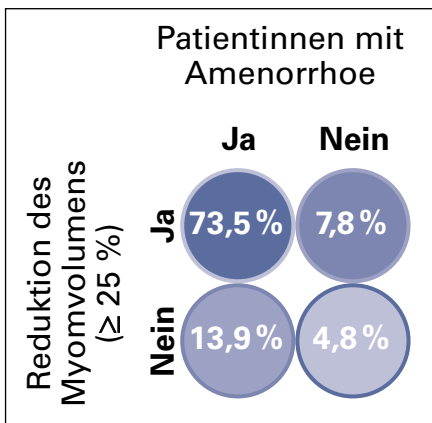


Abbildung 8: Anteil der Patientinnen mit Amenorrhö und klinisch signifikanter Reduktion des Myomvolumens  $\geq 25\%$ . Mod. nach [23]. © T. Rabe

suchung 3 Monate nach Therapieende war dieser Wert weitgehend unverändert mit 76,6 % (Abb. 7). Der größte Rückgang des Myomvolumens wurde nach den beiden ersten Behandlungsintervallen beobachtet, was zeigt, dass ein zweites Behandlungsintervall den therapeutischen Effekt beträchtlich steigert [20].

Nach dem 4. Behandlungsintervall hatten 73,5 % aller Frauen eine Amenorrhö und eine Abnahme des Myomvolumens um  $\geq 25\%$  [23]. Lediglich 4,8 % der mit UPA behandelten Frauen hatten weder eine Amenorrhö noch eine Myomvolumenreduktion  $\geq 25\%$  (Abb. 8). Insgesamt profitierten 95 % der Patientinnen von der Intervalltherapie mit Ulipristalacetat 5 mg, sodass in  $> 95\%$  der Fälle kein invasiver Eingriff während des gesamten Beobachtungszeitraumes erforderlich wurde.

Schmerzen, die mittels einer visuellen Analogskala (VAS: 1–100) erfasst wurden, besserten sich unter der Behandlung und sanken vom initialen Score von 39 (Median) nach dem 4. Behandlungsintervall auf einen Wert von 7 (Median). Auch in den Behandlungspausen und am Ende des Follow-up blieben die Schmerzen auf einem niedrigen Niveau und bewegten sich in einem Bereich von 9,0–22,5 [20] (Abb. 9). Die Lebensqualität, die anhand des UFS-QoL- (Uterine Fibroid Symptom und Quality of Life-) Fragebogen beurteilt wurde, sank von einem Ausgangswert von 50 (Median) auf 15,6 nach dem 4. Behandlungsintervall, wobei dieser Wert gesunden Frauen entspricht [20, 23]. In Abbildung 10 werden die Ergebnisse des HR-QoL (Health Related Quality of Life) im Studienverlauf präsentiert.

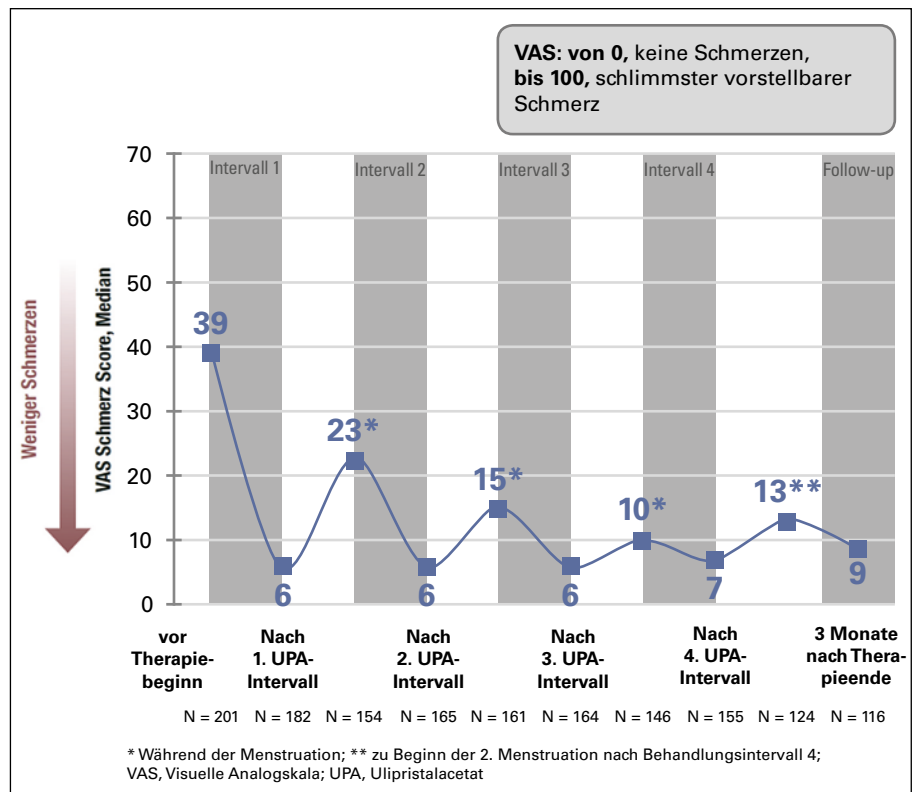


Abbildung 9: Effekt von UPA 5 mg auf den Schmerzverlauf (VAS). Darstellung der Medianwerte (FAS1). Erstellt nach Daten aus [19]. © T. Rabe

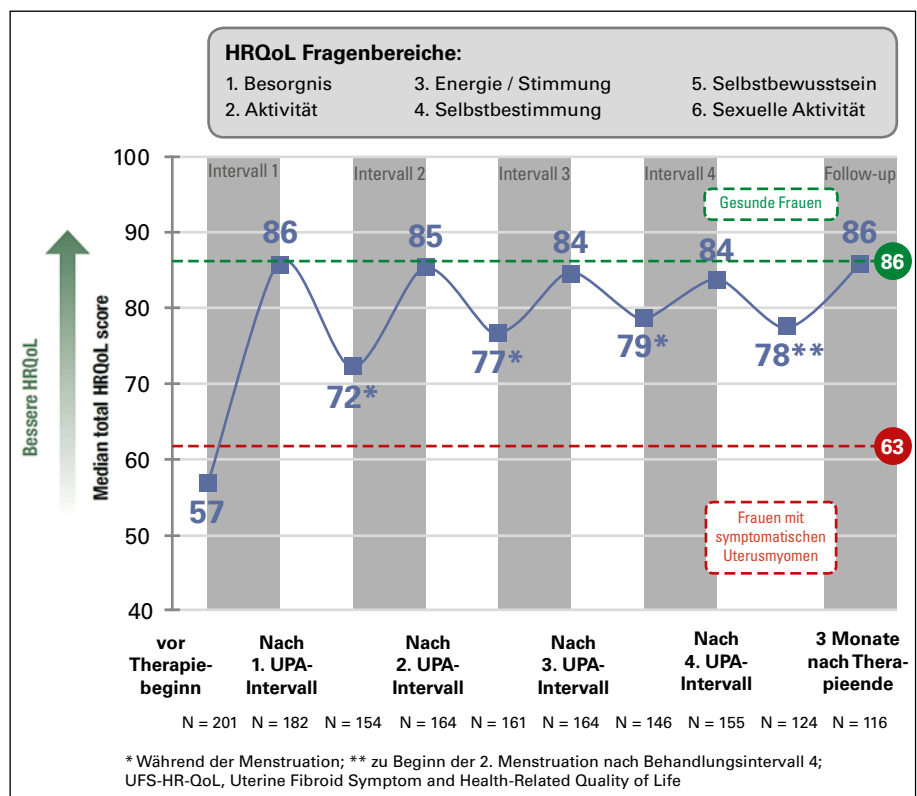


Abbildung 10: Effekt von UPA 5 mg auf die Lebensqualität (HR-QoL). Darstellung der Medianwerte (FAS1). Erstellt nach Daten aus [19]. © T. Rabe

Während der gesamten Studiendauer lagen die Estradiolspiegel im mittleren follikulären Bereich. Der Hb-Wert zeigte einen Anstieg von 12,55 g/dl als Ausgangs-

wert auf 13,10 g/dl nach dem 4. Behandlungsintervall, wobei in dieser Studie – im Gegensatz zur PEARL-I-Studie – die Anämie kein Einschlusskriterium war.



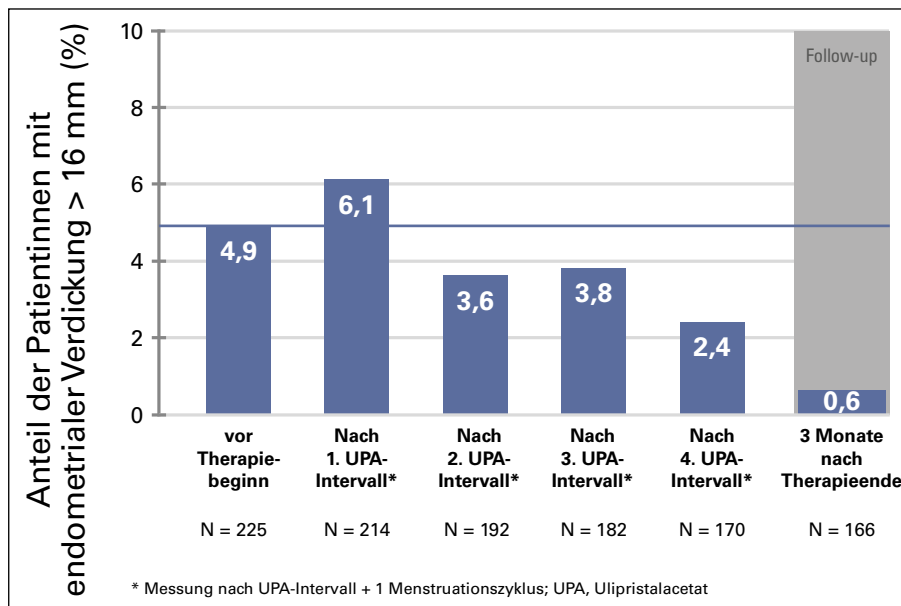


Abbildung 11: Anteil der Patientinnen mit einer Endometriumdicke > 16 mm (Safety Population). Erstellt nach Daten aus [23]. © T. Rabe

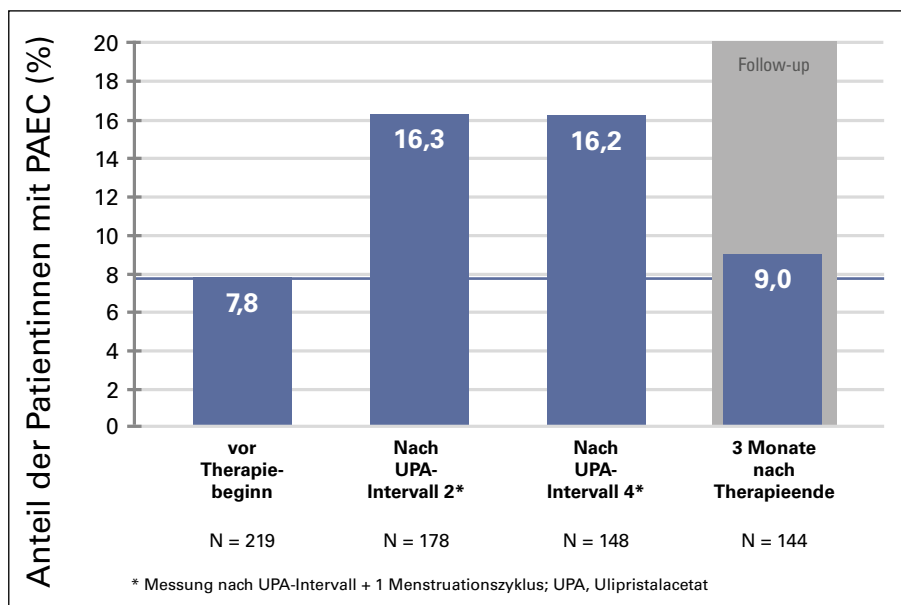


Abbildung 12: Anteil der Patientinnen mit nicht-physiologischen Veränderungen des Endometriums (PAEC) (Safety Population). Erstellt nach Daten aus [23]. © T. Rabe

Unerwünschte Wirkungen, die vom Arzt kausal auf UPA zurückgeführt wurden, traten bei 20,4 %, 13,0 %, 4,7 % und 6,1 % der Patientinnen auf (Behandlungsintervall 1, 2, 3 und 4). Nebenwirkungen nahmen mit zunehmender Anzahl an Behandlungsintervallen kontinuierlich ab. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Nach einer temporären Zunahme der Endometriumdicke im 1. Behandlungsintervall wurde in den darauf folgenden Therapieintervallen immer seltener eine Endometriumdicke > 16 mm gemessen [20, 23] (Abb. 11). Während der gesamten Studiendauer traten nach Biopsie

und histologischer Untersuchung 6 Fälle einer Hyperplasie auf, diese bildeten sich im weiteren Verlauf der Behandlung und/oder im Follow-up-Zeitraum zurück [20].

Die Häufigkeitsrate nicht-physiologischer Endometriumveränderungen (PAEC) lag bei Studienbeginn bei 7,8 % und stieg bis zum Ende des 2. und 4. Behandlungsintervalls auf 16,3 % bzw. 16,2 %. Beim Follow-up nach 3 Monaten wurden nicht-physiologische Veränderungen des Endometriums bei 9 % der Patientinnen beobachtet, was weitgehend den Ausgangswerten vor Studienbeginn entspricht [23]. Somit führte die Langzeit-Intervallthera-

pie mit 5 mg UPA nicht zu einer vermehrten Inzidenz von PAEC (Abb. 12). Die weiteren Befunde aus körperlicher Untersuchung, Vitalzeichen, EKG und Sonographie der Ovarien ergaben keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von UPA.

Ergebnisse von PEARL IV belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von UPA als flexible Intervalltherapie bei symptomatischen Myompatientinnen, so dass die Zulassung für UPA mit einer Tagesdosis von 5 mg im Mai 2015 zur zeitlich nicht begrenzten flexiblen Intervalltherapie erweitert wurde.

### Zugelassenes Anwendungsgebiet und Dosierung

Ulipristalacetat 5 mg ist in Deutschland für folgende Indikationen zugelassen:

- zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist,
- zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter.

Die Dosierung beträgt 5 mg/d über ein Behandlungsintervall von bis zu 12 Wochen, wobei die Behandlung nur bei Eintreten der Menstruation eingeleitet werden sollte:

- Das erste Behandlungsintervall sollte während der 1. Menstruationswoche begonnen werden.
- Weitere Behandlungsintervalle sollten frühestens während der ersten Woche der 2. Menstruation nach Abschluss des letzten Behandlungsintervalls begonnen werden.

Es liegen Untersuchungen für wiederholte Intervallbehandlungen von bis zu 4 Intervallbehandlungen vor.

Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva sind möglich, da die gleichzeitige Gabe von Gestagenen die Effekte von UPA auf die Progesteronrezeptoren vermindert. Die begleitende Einnahme von reinen Gestagen-Pillen, einer Gestagen-freisetzenden Spirale oder von oralen Kombinationskontrazeptiva wird nicht empfohlen.

Obwohl die Mehrheit der Frauen, die eine therapeutische Dosis an Ulipristalacetat einnehmen, eine Anovulation haben, wird für die Dauer der Behandlung eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung empfohlen.

## ■ Stellenwert von UPA in der klinischen Praxis

In aktuellen Publikationen wird der Einsatz von UPA zur flexiblen Intervalltherapie bei Myomen als Bereicherung bewertet, da dieser bei den meisten Patientinnen zu einer schnellen und zuverlässigen Blutungskontrolle, einer Reduktion der Myomgröße sowie einer Besserung der Symptomatik führt und in vielen Fällen eine Hysterektomie bzw. Myomektomie verhindern kann [24]. Diese Ansicht teilen auch Donnez et al. [20]. Sie beschreiben für UPA einen legitimen Stellenwert in der medikamentösen Therapie von Myomen in Bezug auf eine Vermeidung chirurgischer Eingriffe, zumindest aber als präoperative ergänzende Maßnahme.

In ihrer aktuellsten Arbeit stellen Donnez und Dolmans [4] die unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten von UPA in der Myomtherapie unter Berücksichtigung von Alter der Patientin, Schwere der Symptomatik, Wunsch der Patientin nach Erhaltung des Organs bzw. Fertilität, Myomlokalisierung und Größe dar:

### Typ-1-Myome

Bei einer Größe < 3 cm: hysteroskopische Myomentfernung

Bei einer Größe > 3 cm oder Anämie: medikamentöse Therapie mit 1–2 Behandlungsintervallen mit UPA über jeweils 12 Wochen. Bei gutem Ansprechen auf die Behandlung kann möglicherweise ein operativer Eingriff vermieden werden.

### Typ-2-Myome oder multiple Typ-2–5-Myome

Bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch kann eine flexible Intervalltherapie mit 2 12-wöchigen UPA-Behandlungsintervallen indiziert sein. Im Fall eines guten (Myomreduktion  $\geq 25$ –50 %, keine Deformierung des Cavum uteri) oder sehr guten Ansprechens (Myomreduktion > 50 %, keine Deformierung des Cavum uteri) auf die Behandlung ist die Möglichkeit einer normalen

Konzeption gegeben. Bei inadäquatem Ansprechen auf Myomvolumen und/oder Blutung bzw. bei bestehender Deformation des Cavum uteri kann eine hysteroskopische Myomentfernung erforderlich sein.

Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kinderwunsch oder prämenopausalen Frauen mit Wunsch nach Organerhalt kann eine flexible Intervalltherapie mit 4 12-wöchigen UPA-Behandlungsintervallen empfohlen werden. Bei gutem Ansprechen (Volumenreduktion  $\geq 25$  %, Blutungskontrolle) kann die Behandlung bis zum Wiederauftreten von Symptomen pausiert werden, ansonsten ist ein chirurgischer Eingriff indiziert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter kann bei unzureichendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie eine Myomektomie durchgeführt werden für prämenopausale Frauen mit Wunsch nach Organerhalt kommt darüber hinaus auch eine UAE in Frage.

## ■ Fazit

In der Therapie von Myomen eignet sich UPA sowohl zur präoperativen Anwendung als auch zur flexiblen Intervalltherapie. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass durch die Gabe von 5 mg/d über jeweils 12-wöchige Behandlungsintervalle Blutungen erfolgreich kontrolliert werden. Bei den meisten Frauen setzt innerhalb weniger Tage eine Amenorrhö ein, Anämien werden korrigiert. UPA bewirkt zudem eine Größenreduktion der Myome, Besserung von Schmerzen und führt zu einer insgesamt deutlichen Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patientinnen. Durch die initiale Gabe von mindestens 2 UPA-Behandlungsintervallen werden die Effekte in Bezug auf Blutungskontrolle und Myomreduktion ohne erhöhte Nebenwirkungsrate oder Auftreten von endometrialen Veränderungen gesteigert. Erfahrungen aus der klinischen Praxis zeigen, dass sich insbesondere nach 2-maliger Behandlung (jeweils 3 Monate) die Intervalle bis zu einer notwendigen dritten Behandlung oft deutlich weiter (zwischen 6–12 Monate) verlängern lassen [25].

Insbesondere für symptomatische Myompatientinnen, bei denen der Wunsch nach Organerhalt oder Erhalt der Fertilität im Vordergrund steht, bietet der Ein-

satz des SPRM Ulipristalacetat neue therapeutische Perspektiven.

## ■ Interessenkonflikt

**Keine Interessenkonflikte:** Ch. Albring, M. Bohlmann, K. König, L. Mettler, S. Rimbach, T. Strowitzki, M. Wallwiener

**Interessenkonflikte:** J. Bitzer hat die Leitung des Advisory Boards betreffend UPA zur Behandlung von Myomen unterstützt von Gedeon Richter Schweiz.

A.D. Ebert hat 2016 Vorträge zum Thema Ulipristalacetat auf Symposien gehalten und ein Myom-Netzwerk organisiert.

C. Egarter erhielt von verschiedenen pharmazeutischen Firmen wie MSD, Bayer/Schering, Actavis, Exeltis, Sanova, Gedeon Richter und Pfizer Honorare für Studien, Vorträge sowie Expertentreffen.

P. Hadji hat Forschungsunterstützung sowie Vortragshonorare von folgenden Firmen erhalten: Dr. Kade, Exeltis, Gedeon Richter, Jenapharm, Meda, MSD und Mylan.

G. Merki-Feld hat als Adviser und Referent für HRA Pharma gearbeitet.

E. Merkle hat Honorare und Reisepesen von folgenden Firmen erhalten: MSD, Procter & Gamble, Omega Pharma, Shionogi, Pfizer.

K. Peters: Zuwendungen zur Durchführung klinischer Studien von MSD, Bayer, Exeltis, Myovant, Preglem, Gedeon Richter

T. Rabe: Honorare für Vorträge, Publikationen und Teilnahme am Advisory Board von Gedeon Richter bis 2016, ab 2017 kein Interessenkonflikt.

T. Römer hat Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Gedeon Richter erhalten.

N. Sängler ist Beraterin und Referentin für Gedeon Richter.

H.-R. Tinneberg ist Berater der Fa. Olympus und hat Vortragshonorare von Bayer und Gedeon Richter erhalten.

## Literatur

- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. The FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
- Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Bohlmann MK, et al. Intermittierende Gabe von Ulipristalacetat zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Hypermenorrhö durch Uterus myomatosis. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF e.V. und des BVF e.V. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12: 65–73

3. Stewart EA. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2015; 372: 1646–55.
4. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 665–86.
5. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16043.
6. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leylan N, Vilos AG, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37:157–78.
7. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T, Szczes A, Friedrich C, et al. Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 1243–53.
8. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 223–31.
9. 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.
10. Donnez J, Arrigada P, Donnez O, Dolmans MM. Current management of myomas: the place of selective medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27: 422–31.
11. 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.
12. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3582–89.
13. Courtoy GE, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015; 104: 426–34.
14. Trefoux Bourdet A, Luton D, Koska M. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence. *Int J Womens Health* 2015; 7: 321–30.
15. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 293–307.
16. Wagenfeld A, Saunders PT, Whitaker L, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20: 1045–54.
17. Selgrad C, Ortmann O. Selektive Progesteronrezeptormodulatoren. Wirkmechanismen und klinische Einsatzmöglichkeiten. *Gynäkol Endokrinol* 2016; 14: 44–8.
18. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–20.
19. Donnez J, Tomaszewski J, Vásquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, et al. Ulipristal acetate versus Leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366: 421–32.
20. Donnez J, Donnez O, Courtoy GE, Dolmans MM. The place of selective progesterone receptor modulators in myoma therapy. *Minerva Ginecol* 2016; 68: 313–22.
21. Donnez J, Vásquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101: 1565–73.
22. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015; 103: 519–27.
23. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105: 165–73.
24. Fischl F. Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosus. *J Gynäkol Endokrinol* 2016; 10: 30–6.
25. Römer T. Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat vermeidet Hysterektomie. *Gynäkologie* 2016; 7: 22–3.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)