

Expertenbrief No 62 (ersetzt No 54)

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Ulipristalacetat und andere medikamentöse Therapien von Uterusmyomen

Autoren: P. Stute, R. Bürki, Ch. Honegger, I. Streuli, J. Bitzer, D. Surbek

Vernehmlassung: Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie (AGE) und Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (AGER)

Zusammenfassung:

Ulipristalacetat (UPA) ist ein sog. **Selektiver Progesteronrezeptormodulator (SPRM)** und für die Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus bei Frauen im gebärfähigen Alter zugelassen. Bei Frauen mit submukösem Myom (Typ I und II ≥ 4 cm) und Kinderwunsch wird UPA als Alternative zur hysteroskopischen Myomentfernung diskutiert. UPA ergänzt somit das bisherige medikamentöse Therapiespektrum des symptomatischen Uterus myomatosus. Die Wirksamkeit von UPA ist mit der von GnRH Agonisten vergleichbar. Das Nebenwirkungsprofil von UPA ist jedoch im Allgemeinen günstiger. Wegen einer extrem selten aufgetretenen Hepatoxizität erfordert die Therapie ein Monitoring der Leberfunktion. Beide Therapieansätze sind zeitlich limitiert.

Hintergrund

Leiomyome sind gutartige, monoklonale Tumoren des Uterus. Die kumulative Inzidenz ist sehr hoch und beträgt bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr und darüberhinaus schätzungsweise 70%. Die Therapieindikation hängt im Wesentlichen von der klinischen Symptomatik und weiteren Faktoren wie Grössenzunahme, Nekrose, Infektion oder Torsion ab. Im Vordergrund der Behandlung steht bisher die chirurgische (mit oder ohne Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten) und im geringeren Ausmass die radiologische Therapie. Da Progesteron bzw. die Progesteronrezeptoren (PR) eine Schlüsselrolle in der Regulation des Myomwachstums besitzt, wurde der Einsatz von sog. Selektiven Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM) in der Myomtherapie untersucht. Ulipristalacetat (UPA) ist der erste für die präoperative Myomtherapie zugelassene SPRM.

Indikationen für Ulipristalacetat

UPA ist zur Zeit für Frauen im gebärfähigen Alter mit **folgenden Indikationen** zugelassen: 1) für einen dreimonatigen Behandlungszyklus zur vorübergehenden Therapie der Symptome eines Uterus myomatosus zur Überbrückung der Zeitdauer bis zu einer definitiven Myom-Therapie (d. h. einem entsprechenden chirurgischen Eingriff), 2) zur Intervallbehandlung mässiger bis schwerer Symptome* eines Uterus myomatosus bei Patientinnen, bei welchen eine operative Therapie nicht in Frage kommt, die auf 4 Behandlungszyklen von je 3 Monaten begrenzt ist und 3) langfristig als Intervalltherapie bei Frauen, bei denen eine kurative Behandlung nicht in Frage kommt oder nicht gewünscht wird (cave: es fehlen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit über mehr als 4 Behandlungszyklen von jeweils 3 Monaten Dauer). Die **kontinuierliche Behandlungsdauer beträgt 3 Monate** und beginnt während der ersten Woche des Menstruationszyklus in der Dosierung 1 Tablette à 5 mg UPA/Tag oral. Bei einer Wiederholung der Behandlung muss zwischen den jeweiligen Behandlungszyklen ein therapiefreies Intervall eingehalten werden. Die Behandlung mit UPA muss von einer/m Fachärztin/Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe eingeleitet und überwacht werden. Da noch unklar ist, ob eine UPA Vorbehandlung einen operativen Eingriff erleichtert oder nicht, ist diese Indikation nicht automatisch auf alle Frauen mit Indikation zur operativen Therapie von Myomen übertragbar. Vielmehr wird analog zur präoperativen Therapie mit GnRH-Agonisten folgende Indikation für eine präoperative Therapie mit UPA empfohlen: 1) präoperative Anämie, 2) Myom > 10 cm vor laparoskopischer Myomektomie, 3) Myom Typ I - II > 4 cm vor einer hysteroskopischen Myomektomie und 4) ungünstig lokalisiertes Myom. Ausserdem ist UPA auch in der Schweiz zur Notfallkontrazeption innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr in der Dosierung einmalig 1 Tablette à 30 mg UPA oral zugelassen.

* Anmerkung: Die Symptomatik bezieht sich nicht auf Dysmenorrhoe im Besonderen.

Wirkmechanismus

**Evidenz-
level**

Der SPRM Ulipristalacetat (UPA) bindet mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor (PR) und besitzt hier eine sowohl antagonistische als auch partiell agonistische Aktivität. UPA bindet mit einer schwachen Affinität an den humanen Androgenrezeptor, aber nicht an den Östrogen- bzw. Mineralokortikoidrezeptor. Beim Menschen wurden keine antiglukokortikoiden Effekte beobachtet. UPA besitzt antiproliferative, proapoptotische, anti-angiogene und die extrazelluläre Matrix destabilisierende Eigenschaften in kultivierten Leiomyomzellen, nicht aber in gesunden Myometriummzellen. UPA hemmt darüberhinaus die Ovulation, ohne die Östrogenserumkonzentration wesentlich zu beeinflussen.

Pharmakokinetik

Die Peakplasmakonzentration wird nach oraler Einmalgabe von 5 mg UPA nach etwa einer Stunde erreicht und beträgt 23,5 ng/ml. Die korrespondierende AUC ∞ beträgt 61,3 ng x h/ml. UPA ist zu > 98% an Plasmaproteine gebunden, wird durch hepatisches Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt 38 Stunden.

Wirksamkeit

Die **Zulassung von UPA für die symptomatische Myomtherapie** bei Frauen im reproduktiven Alter erfolgte auf Basis von zwei internationalen, 12-wöchigen, randomisierten kontrollierten Phase III Studien, PEARL-I (9) und PEARL-II, sowie einer internationalen, 4x12-wöchigen, randomisierten kontrollierten Phase III Studie, PEARL-IV. Zwei UPA Dosierungen (5 und 10 mg/Tag) wurden jeweils entweder mit Placebo (PEARL-I) oder dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat (3,75 mg/Monat) (PEARL-II) verglichen. In beiden Studien wurden prämenopausale Frauen mit Hypermenorrhoe infolge von Uterusmyomen und geplanter operativer Therapie eingeschlossen. In einer nachfolgenden open-label Studie (PEARL-III Extension Study) wurde die maximal 4-fach wiederholte jeweils 3- monatige Gabe von UPA (10 mg/Tag) bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. In der PEARL-IV Studie wurde das Prinzip der PEARL-III Extension Studie aufgegriffen und die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei UPA Dosierungen (5 und 10 mg/Tag) während 4 Behandlungszyklen à 12 Wochen, jeweils gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 2 Menstruationen, untersucht.

- | | |
|--|-----|
| 1. Die Amenorrhoeerate ist nach 3-monatiger UPA Therapie mit bis zu 80% signifikant höher als unter Placebo. Die Amenorrhoe tritt hierbei zügig ein, d.h. bei 50% der Anwenderinnen innerhalb von 10 Tagen. (PEARL-I) | lb |
| 2. Die Amenorrhoeerate ist nach 3-monatiger UPA (80-90%) oder Leuprorelinacetat Therapie (75%) vergleichbar, wobei die Amenorrhoe signifikant schneller unter UPA eintritt. (PEARL-II) | lb |
| 3. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag) führt zu einer Amenorrhoeerate von ca. 90%. (PEARL-III Extension Study) | IIa |
| 4. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 5 mg UPA/Tag) führt bei 95.4% der Anwenderinnen zur einer Blutungskontrolle (def. als maximal 8 Tage Blutung während der letzten 2 Monate eines Behandlungszyklus). (PEARL-IV) | lb |
| 5. Unter einer 3-monatigen UPA Therapie nimmt das per MRI gemessene gesamte Myomvolumen im Vergleich zu Placebo signifikant um bis zu 20% ab. (PEARL-I) | lb |
| 6. Das per Ultraschall gemessene Gesamtvolumen der drei grössten Myome nimmt unter 3- monatiger Therapie mit UPA oder Leuprorelinacetat gleichermassen um ca. 35-50% ab. (PEARL-II) | lb |
| 7. Die 3-monatige Therapie mit dem GnRH-Agonist Leuprorelinacetat (ca. 45%) reduziert das uterine Volumen stärker als UPA (ca. 20%). (PEARL-II) | lb |
| 8. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag) führt bei etwa 80% der Frauen zu einer mindestens 25% Volumenreduktion der drei bei Baseline sonographisch grössten Myome. (PEARL-III Extension Study) | IIa |
| 9. Die Langzeitanwendung von UPA (4 Zyklen à 3 Monate mit 5 mg UPA/Tag) führt zu einer 67%igen Volumenreduktion der drei grössten Myome. (PEARL-IV) | lb |
| 10. Eine 3-monatige UPA oder Leuprorelinacetat Therapie führt zu einer signifikanten Minderung der Schmerzintensität und Verbesserung der Lebensqualität. (PEARL-I+II) | lb |
| 11. Frauen, die während 3 Monate UPA erhalten und im Anschluss nicht operiert werden, zeigen nach 6 Monaten ein signifikant geringeres Myomneuwachstum als jene, die Leuprorelinacetat erhalten. (PEARL-II) | lb |

Unerwünschte Wirkungen

Weder in PEARL-I noch in PEARL-II traten klinisch signifikante Nebenwirkungen auf. In PEARL-I zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistischer Unterschied in der Häufigkeit von Nebenwirkungen. In PEARL-II traten im UPA Behandlungsarm signifikant weniger Nebenwirkungen,

vor allem weniger Hitzewallungen, als im GnRH-Agonisten-Behandlungsarm auf. In PEARL-IV traten in der 5 mg UPA Gruppe 21 schwere unerwünschte Ereignisse auf, von denen neun im Zusammenhang mit UPA interpretiert wurden (n=5 Menorrhagie, je n=1 bipolare Störung, Myomexpulsion, Bauch- bzw. Rückenschmerzen). Folgende unerwünschten Wirkungen können während einer UPA Therapie auftreten (www.kompodium.ch):

- Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Amenorrhoe, reversible Zunahme der Endometriumdicke.
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Schwindel, Stimmungsschwankungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Akne, Hyperhidrose, Muskelschmerzen, Ödem, Müdigkeit, Schlafstörungen, Mastodynie, Dysmenorrhoe, uterine Blutung, Ovarialzysten, Gewichtszunahme, Rückenschmerzen, Fluor vaginalis.
- Gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$): Angstzustände, Epistaxis, Verdauungsstörung, Mundtrockenheit, Flatulenz, Obstipation, Hautläsionen, Harninkontinenz, Metrorrhagie, Zwischenblutung, Asthenie, Hypercholesterin- und -triglyzeridämie, Unterbauchschmerzen, gesteigerter Appetit, Flüssigkeitsretention, Migräne, Palpitationen, Erhöhung der Transaminasen.

Anmerkung

In PEARL-I wurde die Endometriumdicke per MRI und in PEARL-II per Sonographie gemessen. In PEARL-I (9) nahm die Endometriumdicke in allen Behandlungsarmen zu, wobei der Anteil der Frauen mit einer Endometriumdicke > 16 mm bei Therapieende mit UPA (8-11%) höher als mit Placebo (2%) war. Am Ende der 6-monatigen therapiefreien Follow-up Phase war der Anteil der (nicht-operierten) Frauen mit einer Endometriumdicke > 16 mm in allen Behandlungsarmen vergleichbar (ca. 2,5-5%). Die histologische Untersuchung des Endometriums zeigte nach Abschluss der Interventionsphase bei 57-62% der UPA Anwenderinnen eine nicht-physiologische Veränderung des Endometriums (PAEC=PRM-associated endometrial changes), welche am Ende der 6-monatigen Follow-up Phase nicht mehr nachweisbar war. Zu keinem Zeitpunkt wurde für UPA eine Endometriumshyperplasie oder ein Karzinom nachgewiesen. PEARL-II (11) zeigte ähnliche Veränderungen der Endometriumdicke unter UPA Therapie, wohingegen der GnRH-Agonist zu einer ca. 50% Reduktion der Endometriumdicke führte. Die histologische Untersuchung des Endometriums zeigte für jeweils eine UPA Anwenderin nach Abschluss der 12-wöchigen Interventionsphase bzw. der 6-monatigen therapiefreien Follow-up Phase eine einfache Endometriumshyperplasie. In der PEARL- III Extension Study (13) wurde bei 15 von 107 Frauen nach 4 Zyklen à 3 Monate mit 10 mg UPA/Tag ein PAEC diagnostiziert, welches drei Monate später bei 12 von 15 Frauen nicht mehr nachweisbar war. Die restlichen drei Frauen wiesen histologisch nicht-physiologische endometriale Veränderungen auf. In der PEARL-IV Studie war die histologische Untersuchung des Endometriums nach 4 Behandlungszyklen bei 99.3% der Frauen in der UPA 5 mg/Tag Gruppe unauffällig. Daneben wurden benigne Polypen (n=4), ein hyperplastischer Polyp, eine komplexe atypische Hyperplasie sowie ein Endometriumkarzinom diagnostiziert.

Kontraindikationen

Vorbestehende Lebererkrankung; Genitalblutungen unbekannter Ursache oder aus anderen Gründen als Uterusmyomen; Endometrium-, Zervix-, Ovarial- oder Mammakarzinom; Gleichzeitige Behandlung mit starken oder mässigen CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Ritonavir, Cobicistat); Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Efavirenz, Rifabutin, Rifampicin, Phenytoin, Primidon oder pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten); Keine parallele Behandlung mit Gestagen-haltigen Arzneimitteln; Hypersensitivität gegenüber UPA oder anderen Inhaltsstoffen; Schwangerschaft; Laktation; Vorbestehende Asthmaerkrankung, die mit oralen Glukokortikoiden behandelt wird.

Monitoring der Leberwerte und des Endometriums

- vor Beginn der Behandlung mit UPA muss die **Leberfunktion** mittels Bestimmung der Transaminasen überprüft werden. Eine Behandlung mit UPA darf nicht eingeleitet werden, falls die Transaminasen (ALT oder AST) die obere Normgrenze (ULN) um mehr als das Doppelte überschreiten.
- Während der Behandlung müssen die Leberfunktionswerte während der ersten beiden Behandlungszyklen einmal monatlich kontrolliert werden. Bei weiteren Behandlungszyklen muss ein Leberfunktionstest mindestens einmal vor jedem erneuten Behandlungszyklus sowie zusätzlich - wenn klinisch angezeigt - durchgeführt werden.
- 2-4 Wochen nach Abschluss der Behandlung sollten die Transaminasen nochmals kontrolliert werden.

- Falls die Transaminasen (ALT oder AST) auf $>3 \times \text{ULN}$ ansteigen, muss die Behandlung mit UPA abgebrochen und die Patientin engmaschig überwacht werden.
- Falls eine Patientin während der Behandlung Hinweise auf eine potentielle Leberschädigung entwickelt (wie z.B. Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Ikterus), muss die Behandlung sofort abgebrochen und die Leberfunktion überprüft werden. Falls die Leberfunktion unauffällig ist, kann die Therapie in solchen Fällen unter engmaschiger Überwachung fortgeführt werden.
- Verzicht auf Alkohol während der Behandlung mit UPA (einschliesslich der therapiefreien Intervalle zwischen den Behandlungszyklen) wird empfohlen.
- Bei wiederholten Behandlungszyklen wird eine regelmässige **Kontrolle des Endometriums** empfohlen. Diese Kontrolle kann eine jährliche sonographische Untersuchung beinhalten, die während eines therapiefreien Intervalls und nach dem Wiedereinsetzen der Menstruation durchzuführen ist. Wenn die Verdickung des Endometriums während eines behandlungsfreien Intervalls und nach Wiedereinsetzen der Menstruation oder mehr als 3 Monate nach Therapieende weiterbesteht, wird eine Untersuchung entsprechend der üblichen klinischen Praxis (z. B. durch Endometriumbiopsie) empfohlen, um klinisch relevante Veränderungen auszuschliessen.

Empfehlungen zur UPA-Therapie bei uterinen Myomen

Bei der Entscheidungsfindung für ein operatives, radiologisches oder medikamentöses Vorgehen bei Uterusmyomen sind verschiedene Faktoren wie die Intensität der uterinen Blutungsstörung (z.B. Hb-wirksame uterine Blutungen, klinische Zeichen der Anämie), eventuelle Beeinträchtigung der Miktion und Darmmotilität, Unterbauchbeschwerden / Schmerzen, Fertilität und (reproduktives) Alter der Patientin sowie ein allfälliger Kinderwunsch oder Wunsch nach definitiver Kontrazeption zu berücksichtigen. Der Vorteil des Einsatzes von UPA vor einer geplanten operativen Sanierung von Uterusmyomen liegt in der zügigen Blutungskontrolle bei Frauen mit Hb-wirksamer myombedingter Menorrhagie und in der Reduktion des Myomvolumens bei insgesamt guter Tolerabilität. Welchen Stellenwert UPA langfristig in der Myomtherapie einnehmen wird, muss abgewartet werden. Welche Langzeitriskien (z.B. Endometrium- und Mammakarzinomrisiko) mit z.B. einer UPA- Erhaltungstherapie verbunden sind, ist offen.

UPA wirkt weitgehend kontrazeptiv, es liegen jedoch keine umfassenden Daten zur kontrazeptiven Sicherheit vor. Deshalb sollte bei fertilen Frauen eine zusätzliche Verhütungsmethode, vorzugsweise Barrieremethoden, eingesetzt werden. Die Kombination mit hormonellen Kontrazeptiva wird aufgrund möglicher Interaktionen am Progesteronrezeptor nicht empfohlen. Wenn eine Schwangerschaft unter der Therapie mit UPA eintritt, muss UPA umgehend abgesetzt werden. In Tierversuchen wurden keine teratogenen Effekte von UPA beschrieben. UPA ist in der Dosierung von 5 mg täglich kein Abortivum.

Myomtherapie und Schwangerschaft

Relevant bei der Indikationsstellung der kombinierten UPA- und operativen Therapie von Myomen bei Subfertilität ist, dass gemäss Cochrane-Metaanalyse ungenügende Evidenz vorhanden ist um die Rolle einer operativen Therapie von Myomen (insbesondere bei intramuralen wie subserösen Myomen) im Hinblick auf die Fertilität zu evaluieren. Am ehesten sind gemäss einzelnen Studien günstige Effekte auf die Fertilität bei der hysteroskopischen Resektion submuköser Myome zu beobachten, weshalb diese Therapie oft indiziert wird. Myome ab einer bestimmten Grösse bedeuten aber auch relevante Risiken für die Schwangerschaft. Dazu gehören das erhöhte Risiko für Spätaborte, Frühgeburten, intrauterine Wachstumsretardierung und postpartale Blutungen. **Eine medikamentöse Verkleinerung oder operative Entfernung von grossen Myomen vor einer Schwangerschaft ist daher möglicherweise sinnvoll**, allerdings fehlen hier prospektive randomisierte Studien. Von den in PEARL-II und -III mit UPA behandelten Frauen (n=52) erzielten 71% der Frauen mit Kinderwunsch insgesamt 18 Schwangerschaften, von denen 12 zur Geburt eines gesunden Kindes und 6 in einem Frühabort mündeten. Weder während der Schwangerschaft noch nach der Geburt zeigte sich ein signifikantes Myomwachstum. **Eine UPA-Therapie zur Vorbehandlung von grösseren Myomen vor einer geplanten Schwangerschaft ist somit eine Option**. Voraussetzung für die **Kostenübernahme** für eine Intervallbehandlung (bis zu 4 Behandlungs-zyklen von je 3 Monaten) sind mässige bis schwere Symptome, wobei hierzu vorausgegangene myombedingte Schwangerschaftskomplikationen oder Subfertilität auch zählen.

Weitere Indikationen (off-label use)

Aufgrund der speziellen Eigenschaften von UPA sind weitere Indikationen denkbar, wie beispielsweise die medikamentöse Therapie von nicht-myombedingten Blutungsstörungen, Therapie der nicht-myombedingten Hypermenorrhoe bei prämenopausalen Frauen, bis hin zur Endometriose-therapie. In der Behandlung der Endometriose sollte UPA allerdings nur im Rahmen von Studien angewendet werden.

Cave: Für die genannten möglichen Indikationen gibt es in der Schweiz zurzeit keine Zulassung. Findet die Anwendung ausserhalb der zugelassenen Indikation statt, gilt sie somit als off-label use (siehe auch Expertenbrief SGGG Nr. 23 über die Empfehlungen bezüglich off-label use).

Medikamentöse Alternativen zur Therapie von Myomen

GnRH Agonisten

Bevor der SPRM Ulipristal Acetat auf den Markt kam, waren GnRH Agonisten (Leuprolid Acetat, Goserelin Acetat und Nafarelin Acetat) die effektivste präoperative Therapie von symptomatischen Myomen. Sie verursachen allerdings weitgehenden Hypoörogenismus und Amenorrhö, indem sie die Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse downregulieren. Dies führt sehr rasch zu einer signifikanten Reduktion der Hypermenorrhö und zu einem Volumenrückgang (30-65%) der Myome. GnRH Agonisten wurden deshalb seit Jahrzehnten zur Therapie von Myom-verursachten anämiesierenden Blutungsstörungen oder zur präoperativen Schrumpfung von Myomen angewandt. **Sie verursachen aber oft starke systemische und lokale Östrogenmangel Symptome, wie Wallungen, urogenitale Atrophie, Schlaf- und Stimmungsschwankungen, Myalgien und Arthralgien.** Zudem begünstigt eine > 6-monatige Langzeittherapie mit GnRH Agonisten einen **Knochendichteverlust**, weshalb die Therapie meist auf 6 Monate beschränkt wird. Bei andauernder Behandlung mit GnRH Agonisten sollte eine Add-Back Hormontherapie eingeleitet werden. Sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Wirkungen einer GnRH Agonisten Behandlung sind reversibel und verschwinden mit Beendigung der Therapie.

Auf molekularer Basis reduzieren GnRH Agonisten die Expression von wichtigen Myom-Wachstumsfaktoren, inklusive Transforming Growth Factor-Beta, Epidermal Growth Factor, und Insulin-like Growth Factor. Es konnte gezeigt werden, dass auch extrazelluläre Komponenten wie Collagen -1, Fibronectin, und Versican mit einer Leuprolid Acetate Therapie gesenkt werden.

In der Schweiz hat Goserelin Acetat 3.5 mg eine Indikation zur präoperativen Therapie von Myomen bei Anämie. Andere GnRH Agonisten sind ebenfalls erhältlich, aber ohne die Indikation für die präoperative Therapie von Myomen, und werden Off-Label angewandt.

Andere Medikamente

Weitere Medikamente die oft erfolgreich angewendet werden, um anämiesierende Blutungen bei Frauen mit Myomen zu behandeln sind **hormonelle Produkte** wie intrauterine Levonorgestrel-Spirale, Gestagene, kombinierte orale Kontrazeptiva oder auch Tranexamsäure und NSAID.

Datum: 06. November 2019

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	
Ila Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel Ila, Ilb, III)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	Good Practice Punkt <input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen: Bei den Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten:

- Petra Stute: Referentin und Mitglied von Advisory Boards von MSD, Vifor, Sankyo Daiichi, Kade, Abbott.
- Johannes Bitzer: Mitglied und Leitung von Advisory Boards der Firma Gedeon Richter zu Weiterentwicklungen im Bereich Kontrazeption, Menopause und Ulipristal. Ausserdem Tätigkeit als Consultant, Referent und Mitgliedschaft in Advisory Boards von MSD, Bayer Health Care, Gedeon Richter, Lilly, Pfizer, Atavis, HRA, Abbott.
- Regula Bürki, keine aktuellen Konflikte
- Christoph Honegger: Besuch UPA Symposium Barcelona 2013 mit Unterstützung von Gedeon Richter.
- Isabelle Streuli: keine aktuellen Konflikte
- Daniel Surbek: Advisory Board Gedeon Richter

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.