

Jahrgang 36

Nummer 5/2014

Acclidinium (E. Gysling)	17
Ein weiteres langwirkendes Anticholinergikum zur Inhalation bei chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit. Ob es einen relevanten Vorteil gegenüber anderen Mitteln dieser Gruppe bietet, ist noch unbestimmt.	
Ulipristal (UP. Masche)	19
Ein Progesteronrezeptor-Modulator, der zur Notfall-Kontrazeption sowie zur präoperativen Behandlung von Uterusmyomen eingesetzt werden kann. Ob dank Ulipristal weniger oder weniger eingreifende Operationen notwendig sind, wurde jedoch bisher nicht gezeigt.	

Synopsis

Acclidinium

E. Gysling

Acclidinium (Eklira® Genuair®) ist ein weiteres neues Anticholinergikum zur inhalativen Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit (COPD).

Chemie/Pharmakologie

Acclidinium, eine quaternäre Ammoniumverbindung, gehört zur Gruppe der langwirkenden Antimuskarinika («long acting muscarine antagonists», LAMA, siehe Tabelle 1). Es bindet sich vorwiegend an den Rezeptortyp M₃ und wirkt so einer Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion entgegen. Das Medikament wurde in den letzten Jahren bereits in der EU und in den USA zugelassen. Eine Dosis enthält 400 mcg Acclidiniumbromid, wovon 375 mcg (= 321 mcg Acclidinium) aus dem Inhalator-Mundstück freigegeben werden.

Pharmakokinetik

In Pulverform mit dem Genuair-Inhalator oral inhaliert, gelangen etwa 30% einer Acclidinium-Dosis in die Lungen und damit an den Wirkungsort. Im Blut werden 5% der verabreichten Dosis verfügbar. Die Kinetik folgt einem Zweikompartiment-Modell, wobei die klinisch wichtige Halbwertszeit 5 bis 8 Stunden beträgt. Im Urin findet sich weniger als 0,1% der unveränderten Substanz.

Klinische Studien

Acclidinium ist in mehreren klinischen Studien bei Personen mit einer stabilen COPD moderater bis schwerer Ausprägung untersucht worden. Bei den an diesen Studien Beteiligten handelte es sich um Leute mittleren bis höheren Alters, die früher geraucht hatten oder noch rauchten. In zwei grossen, 52 Wochen dauernden Studien wurde die einmal-tägliche Verabrei-

chung von 161 mcg Acclidinium gegen Placebo getestet;¹ diese Verabreichungsart wurde jedoch später aufgegeben, da so keine klinisch überzeugende Wirkung erreicht wurde. Gemäss neueren Arbeiten sind Veränderungen des jeweils vor der Medikamentenverabreichung gemessenen FEV₁ nur dann klinisch relevant, wenn sie mindestens 100 bis 140 ml betragen («minimum clinically important difference»)².

Besser waren die Resultate, wenn Acclidinium *zweimal täglich* und in der höheren *Dosis von 322 mcg* verabreicht wurde: Allgemein war Acclidinium in Vergleichen mit *Placebo* hinsichtlich verschiedener Endpunkte (siehe Tabelle 2) statistisch signifikant überlegen. In einer Doppelblindstudie (ATTAIN) mit 828 Teilnehmenden und einer Studiendauer von 24 Wochen waren am Studienende die morgendlichen FEV₁-Werte unter zweimal täglich 322 mcg Acclidinium durchschnittlich um 128 ml grösser als unter Placebo.³ Die in der gleichen Studie mit der kleineren Acclidinium-Dosis (200 mcg) erreichten FEV₁-Werte waren ebenfalls statistisch signifikant, erreichten jedoch die erwähnte minimale klinisch relevante Differenz nicht. Signifikant waren auch die mit Acclidinium erreichten Verbesserungen der SGRQ- und der TDI-Werte (Abkürzungen siehe Tabelle 2). Ein signifikanter Einfluss auf die Häufigkeit von mittelschweren und schweren Exazerbationen konnte nicht gezeigt werden.³ Eine andere Studie, die primär allerdings nur 12 Wochen dauerte (ACCORD COPD I), ergab ähnliche Resultate.⁴ Nach den 12 Wochen dieser Studie wurden auch diejenigen Personen, die Placebo erhalten hatten, mit Acclidinium (doppelblind mit täglich zweimal 161 oder 322 mcg) behandelt. Insgesamt erhielten 291 Teilnehmende bis zum Ende der Studienverlängerung nach 1 Jahr die eine oder die andere Acclidinium-Dosis, wobei wiederum mit der höheren Dosis die bessere Wirkung festgestellt wurde.⁵ In einer weiteren 12 Wochen dauernden Studie (ACCORD COPD II) schliesslich konnte aber weder für die 161-mcg- noch für die 322-mcg-Dosis eine Wirkung gezeigt werden, die einer minimalen klinisch relevanten Differenz entsprechen würde (FEV₁-Unterschied für 322 mcg: 72 ml).⁶

Mit *Tiotropium* (Spiriva®), einmal täglich 10 mcg) wurde Acclidinium bisher in zwei Placebo-kontrollierten Studien

Tabelle 1: Langwirkende antimuskarinische Bronchodilatoren (LAMA, alle in Pulverform als Bromid)

Medikamente	Präparatenamen	Tagesdosis	Monatliche Kosten (CHF)
Aclidinium	Eklira Genuair	2x 322 mcg	50.35
Glycopyrronium	Seebri Breezhaler	1x 44 mcg	53.25
Tiotropium	Spiriva	1x 10 mcg	59.45

Die genannte Dosis entspricht der jeweils vom Inhalator abgegebenen Menge des entsprechenden Kations.

verglichen. Die eine war klein und kurz (eine Crossover-Studie mit 30 Personen und Behandlungsphasen von je 15 Tagen),⁷ die andere recht gross (414 Teilnehmende), aber auch relativ kurz (6 Wochen).⁸ In dieser Studie entsprach ein aus mehreren Werten integrierter 24-Stunden-FEV₁-Flächenwert (FEV₁ AUC) dem primären Endpunkt; dieser ergab für beide aktive Substanzen eine vergleichbare signifikante Differenz gegenüber Placebo.⁸ Einige Symptome wie morgendlicher Husten u.a. wurden von Aclidinium besser beeinflusst als von Tiotropium. Vergleiche von Aclidinium mit anderen langwirkenden Bronchodilatoren liegen bisher nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

Unter Aclidinium wird häufig – von 5 bis 7% der Behandelten – über Kopfschmerzen oder über Nasopharyngitis geklagt. Andere Symptome sind seltener; bei weniger als 2% wurden über typische «antimuskarinische» Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Visusstörungen oder Harnverhaltung berichtet. Diese Beschwerden wie noch weitere Symptome (COPD-Exazerbationen, Husten, Rückenschmerzen) sind unter Placebo ähnlich häufig.

Gemäss den von den amerikanischen Arzneimittelbehörden (FDA) zusammengestellten Daten traten in den längeren Studien unter der 322-mcg-Dosis mehr *kardiovaskuläre Todesfälle* auf als unter der niedrigeren Dosis.⁹ In der einzigen publizierten Langzeitstudie (oben erwähnt), waren kardiale Nebenwirkungen unter beiden Aclidinium-Dosen selten (bei weniger als 5% der Behandelten).⁵ Zur Zeit kann jedoch die Frage einer möglichen kardiovaskulären Toxizität der antimuskarinischen Bronchodilatoren nicht als definitiv gelöst angesehen werden. Bei einer kardiovaskulären Anamnese empfiehlt sich jedenfalls grösste Zurückhaltung.

Tabelle 2: In klinischen Studien bei COPD verwendete Endpunkte

Beurteilung der bronchialen Obstruktion

FEV₁ = forcierte Erstsekundenkapazität (maximales Atemsekundenvolumen), eine minimale klinisch relevante Veränderung soll mindestens 100 bis 140 ml betragen

Linderung der Symptome

«Transition Dyspnea Index» (TDI): Mit diesem 24-Punkte-Fragebogen wird erfasst, wie sich die COPD auf Körperfunktionen, Beanspruchung («magnitude of task») und Anstrengungen («magnitude of effort») auswirkt

Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität

Mit dem «St. George's Respiratory Questionnaire» (SGRQ), einem 50-Punkte-Fragebogen, werden Symptome, Aktivität und soziale oder psychologische Auswirkungen erfasst

Häufigkeit von Exazerbationen

Interaktionen

Bisher sind keine Interaktionen dokumentiert. Es ist anzunehmen, dass bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer antimuskarinisch wirkender Medikamente vermehrt entsprechende Nebenwirkungen auftreten.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Aclidinium (Eklira[®]) kann bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zweimal täglich in einer Dosis von 322 mcg mittels des zugehörigen Inhalators (Genuair[®]) angewendet werden. Das Medikament ist zur Langzeitbehandlung bestimmt und soll nicht in Akutsituationen eingesetzt werden. Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion bedingen keine Dosisanpassung. Da die COPD eine Krankheit des höheren Lebensalters ist, fällt eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ausser Betracht. Dies gilt in der Regel auch für schwangere und stillende Frauen, bei denen Aclidinium nicht dokumentiert ist und deshalb besser vermieden wird.

Aclidinium ist kassenzulässig und kostet CHF 50.35 pro Monat, d.h. etwa gleich viel wie andere LAMA (siehe Tabelle 1). Das kurzwirkende Ipratropium (Atrovent[®] u.a.) ist dagegen wesentlich billiger (CHF 24.60/Monat).

Kommentar

Antimuskarinische Bronchodilatoren können offensichtlich bei chronisch-obstruktiven Lungenveränderungen nützlich sein. Es ist allerdings nicht einfach, diesen Nutzen abzuschätzen; entsprechende Übersichtsarbeiten in der Cochrane Library zeigen meistens erhebliche Mängel der vorliegenden Daten auf.¹⁰ Auch sind die üblichen Skalen und Endpunkte (siehe Tabelle 2) nicht unumstritten; ob sich das neu entwickelte, in der Vergleichsstudie mit Tiotropium⁸ verwendete EXACT-Instrument bewähren wird, ist noch unsicher. Anhaltspunkte, dass sich Aclidinium bei COPD gegenüber anderen Bronchodilatoren – insbesondere gegenüber dem vergleichsweise gut dokumentierten Tiotropium – vorteilhaft auszeichnen würde, liegen nicht vor. Es empfiehlt sich daher, eine umfassendere Dokumentation der Aclidinium-Langzeitwirkung abzuwarten.

Literatur

- 1 Jones PW et al. *Respir Res* 2011; 12 : 55
- 2 Cazzola M et al. *Eur Respir J* 2008; 31: 416-69
- 3 Jones PW et al. *Eur Respir J* 2012; 40: 830-6
- 4 Kerwin EM et al. *COPD* 2012; 9: 90-101
- 5 D'Urzo A et al. *COPD* 2013; 10: 500-10
- 6 Rennard SI et al. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 893-904
- 7 Fuhr R et al. *Chest* 2012; 141: 745-53
- 8 Beier J et al. *COPD* 2013; 10: 511-22
- 9 FDA-CDER: Application Number 202450Orig1s000-Medical Review. <http://goo.gl/Q9nZXe>
- 10 Welsh EJ et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD007891

Synopsis

Ulipristal

UP. Masche

Ulipristal wird unter dem Namen ellaOne® für die Notfall-Kontrazeption und unter dem Namen Esmya® für die präoperative Behandlung bei Uterusmyomen angeboten.

Chemie/Pharmakologie

Ulipristal ist ein synthetisches 19-Norprogesteron-Derivat und wird zu den *selektiven Progesteronrezeptor-Modulatoren* (SPRM) gezählt. Es bindet sich an Progesteronrezeptoren, wo es – je nach Zielorgan – entweder als Antagonist oder als partieller Agonist wirkt und die durch Progesteron vermittelte DNS-Transkription verändert.

Die schwangerschaftsverhütende Wirkung von Ulipristal scheint in erster Linie darauf zu beruhen, dass es, indem der Ovulations-auslösende LH-Anstieg gebremst wird, die Ovulation hinauszögert oder verhindert; möglicherweise hemmt Ulipristal die Follikelruptur auch direkt. Ferner verlangsamt Ulipristal in der Lutealphase die Reifung des Endometriums, was die Implantation erschwert.¹

Uterusmyome sind bei Frauen vor der Menopause die häufigsten Tumoren im Genitaltrakt. Es handelt sich um hormonabhängige Tumoren, die in der Regel nach der Menopause eher kleiner werden. Häufig verursachen sie keine Beschwerden. Unter den Symptomen, die auftreten können, sind vor allem abnorme uterine Blutungen hervorzuheben (die eine Anämie verursachen können). Falls man sich deswegen zu einer Massnahme entschliessen muss, ist ein chirurgischer Eingriff (Hysterektomie o.ä.) Therapie der Wahl. Bis zu einem gewissen Grad lassen sich Myome auch medikamentös beeinflussen. Mit Ulipristal wird dies dadurch erreicht, dass die Substanz über verschiedene Mechanismen das Wachstum von Leiomyomzellen hemmt und deren Apoptose fördert; auch auf das Endometrium wirkt Ulipristal ein, was sich in einer raschen Abnahme von Blutungen äussern kann.²

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung von Ulipristal misst man nach knapp 1 Stunde die maximale Plasmakonzentration. Die biologische Verfügbarkeit ist nicht bestimmt. Der Abbau findet über CYP3A4 und in kleinerem Ausmass über CYP1A2 und CYP2D6 statt, woraus demethylierte und hydroxylierte Produkte entstehen. Der mono-demethylierte Metabolit ist von ähnlicher pharmakologischer Aktivität wie die Muttersubstanz. Die endgültige Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit dem Stuhl. Die Halbwertszeit von Ulipristal liegt zwischen 30 und 40 Stunden, diejenige von Mono-Demethyl-Ulipristal bei 27 Stunden. Die Pharmakokinetik bei verminderter Leber- oder Nierenfunktion ist nicht geprüft.^{3,4}

Klinische Studien

Zur Notfall-Kontrazeption liegen drei, zur Uterusmyom-Behandlung zwei grössere Studien vor.

Notfall-Kontrazeption

Die Wirksamkeit bei der Notfall-Kontrazeption wurde bei 16- bis 35-jährigen Frauen untersucht, die nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr vorstellig geworden waren. Ulipristal wurde als Einmaldosis von 30 mg zur Verfügung gestellt.

Die erste Studie war eine offen geführte Untersuchung (n = 1241), in der Ulipristal 48 bis 120 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingesetzt wurde. In 2,1% der Fälle trat eine Schwangerschaft ein; zum Vergleich dienten Daten aus der Literatur, anhand derer man von einer Schwangerschafts-Wahrscheinlichkeit von 5,5% ausging, wenn keine Notfall-Kontrazeption durchgeführt worden wäre.⁵

1549 Frauen, die sich spätestens 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr gemeldet hatten, erhielten doppelblind Ulipristal oder *Levonorgestrel* (NorLevo®), 2-mal 0,75 mg im Abstand von 12 Stunden). Mit Ulipristal wurden 0,9% der Frauen schwanger, mit Levonorgestrel 1,4%.⁶

In der dritten – einfachblinden – Studie wurde ebenfalls Ulipristal mit Levonorgestrel (1-mal 1,5 mg) verglichen. Aufgenommen wurden 1899 Frauen, bei denen sich der ungeschützte Geschlechtsverkehr vor maximal 120 Stunden ereignet hatte; lag er mehr als 72 Stunden zurück, wurde zusätzlich ein Intrauterinpeppar angeboten. Primärer Endpunkt war die Anzahl Schwangerschaften bei den Frauen, bei denen die Notfall-Kontrazeption *innerhalb von 72 Stunden* nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr stattgefunden hatte; in der Ulipristal-Gruppe betrug die Rate 1,8%, in der Levonorgestrel-Gruppe 2,6%. In einem zweiten Schritt wurden die Daten dieser und der vorgenannten Studie zusammengefasst, was Folgendes ergab: Wurde Ulipristal innerhalb von 24 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen, betrug die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft 0,9%; bei einem Intervall von 72 Stunden lag sie bei 1,4% und bei einem Intervall von 120 Stunden bei 1,3%; bei Levonorgestrel betrug die entsprechenden Prozentsätze 2,5%, 2,2% und 2,2%. Beide Untersuchungen waren als «Non-inferiority»-Studien konzipiert, was den Schluss zulässt, dass Ulipristal eine Schwangerschaft mindestens ebenso wirksam verhütet wie Levonorgestrel.⁷

Uterusmyome

In zwei Doppelblindstudien wurde Ulipristal bei 18- bis 50-jährigen Frauen getestet, die unter symptomatischen, starke Blutungen hervorruhenden Uterusmyomen litten, so dass sie als Kandidatinnen für eine Operation galten. Das Ausmass der Blutungen wurde mit Hilfe der als «pictorial blood-loss assessment chart» (PBAC) bezeichneten Methode bestimmt. Dabei zählt man die Episoden, bei denen ein Blutverlust schwallartig auftritt, und bestimmt semiquantitativ die Blutverfärbungen bei Tampons oder Binden sowie die Grösse von Blutkoageln; daraus wird eine Summe berechnet, die von 0 bis über 500 Punkte pro Monat reichen kann: Einschlusskriterium war eine PBAC-Punktezahl von mindestens 100 pro Menstruationsperiode, was einer Blutmenge von mehr als 80 ml entspricht.

In der ersten Studie erhielten 237 Frauen während 13 Wochen Ulipristal (5 oder 10 mg/Tag) oder Placebo. Ferner wurde allen 80 mg Eisen pro Tag verordnet (in dieser Untersuchung war ein Hämoglobinspiegel von $\leq 10,2$ g/dl ein Aufnahmekriterium). Die Anzahl der Frauen, bei denen die Blutungsintensität auf eine «normale» Menge sank (PBAC-Punktezahl < 75), und die relative Veränderung des Myomvolumens bildeten den primären Endpunkt. Eine Abnahme des Blutverlusts auf eine PBAC-Punktezahl unter 75 wurde mit der niedrigeren Ulipristal-Dosis bei 91% der Frauen erreicht, mit der

höheren bei 92% und mit Placebo bei 19%. Die Veränderung des Myomvolumens betrug im Median mit der niedrigeren Ulipristal-Dosis -21%, mit der höheren -12% und mit Placebo +3%. Unter Ulipristal stieg der Hämoglobion-Spiegel im Durchschnitt um rund 4,3 g/dl, unter Placebo um 3,1 g/dl.⁸

Die zweite Studie (n = 291) wurde ähnlich durchgeführt, allerdings wurde anstelle von Placebo in der dritten Gruppe *Leuprorelin* (Lucrin® Depot, 1-mal 3,75 mg/Monat intramuskulär) verabfolgt. (GnRH-Agonisten sind ebenfalls eine Möglichkeit, um präoperativ das Myomvolumen zu vermindern und den Hämoglobinspiegel anzuheben.) Dabei liess sich der Blutverlust unter der niedrigeren Ulipristal-Dosis bei 90% der Frauen normalisieren, unter der höheren Dosis bei 98% und unter *Leuprorelin* bei 89%. Sowohl bei diesem primären wie auch bei den sekundären Endpunkten erfüllte Ulipristal gegenüber *Leuprorelin* das «non-inferiority»-Kriterium.⁹ In beiden Studien unterzogen sich rund die Hälfte der Frauen im Anschluss an die Studienperiode einer Operation. Ob es diesbezüglich zwischen den einzelnen Gruppen Unterschiede gab, wurde nicht statistisch ausgewertet.

Unerwünschte Wirkungen

Nach der einmaligen Verwendung zur Notfall-Kontrazeption können Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Dysmenorrhoe, eine verzögerte Menstruation (um 2 bis 3 Tage) und Zwischenblutungen in der nächstfolgenden Menstruationsperiode auftreten.¹

Bei der Myombehandlung, wenn die Einnahme über längere Zeit stattfindet, kommen weiter dazu: Grippale Symptome, Akne, verstärktes Schwitzen, Schmerzen oder Spannungsgefühl in den Brüsten, Hitzewallungen, Hyperlipidämie, Ödeme, Stimmungsschwankungen und Stuhlnunregelmässigkeiten. Bei einem grossen Teil der Behandelten verursacht Ulipristal eine Amenorrhoe (die indessen als mehr oder weniger erwünscht zu betrachten ist). Auch Veränderungen des Endometriums sind beschrieben, einerseits eine Zunahme der Schleimhautdicke, andererseits eine sogenannte zystische glanduläre Dilatation, eine histologische Veränderung, die als spezifisch für selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren angesehen wird. Auch Ovarzysten wurden beobachtet. Wie es scheint, sind diese Veränderungen im Endometrium und in den Ovarien reversibel.^{2,4}

Interaktionen

Medikamente, die das Zytochrom CYP3A4 beeinflussen, können die Ulipristal-Konzentration verändern. Ulipristal sollte wegen der Gefahr eines Wirkungsverlustes nicht zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren verabreicht werden. Da Ulipristal möglicherweise ein Hemmer des P-Glykoproteins ist, wird von einer Kombination mit Substraten dieses Transportproteins abgeraten. Ulipristal und Gestagene, beide um die Bindung an den Progesteronrezeptor konkurrierend, beeinträchtigen sich in ihrer Wirkung wahrscheinlich gegenseitig.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ulipristal steht als Tabletten zu 30 mg (ellaOne®) für die Notfall-Kontrazeption und als Tabletten zu 5 mg (Esmya®) für die Myombehandlung zur Verfügung. Für die Notfall-Kontrazeption wird Ulipristal als Einmaldosis und bis 5 Tage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingesetzt (eine vorbestehende Schwangerschaft ist auszuschliessen). Bei stark adipösen Frauen ist die Wirkung von Ulipristal als Postkoitalpille eventuell etwas vermindert. Bei der Myombehandlung wird Ulipristal in einer Dosis von 5 mg/Tag empfohlen. Die

Behandlung sollte in der ersten Woche eines Menstruationszyklus begonnen werden und maximal drei Monate dauern (bevor in der Regel die definitive, chirurgische Therapie des Myoms erfolgt). Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Ulipristal nicht empfohlen. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist das Mittel kontraindiziert.

Ulipristal zur Notfall-Kontrazeption kostet CHF 39.40 pro Tablette und ist rund doppelt so teuer wie Levonorgestrel. Beide Medikamente sind nicht kassenpflichtig; Levonorgestrel kann im Gegensatz zu Ulipristal rezeptfrei durch die Apotheke abgegeben werden. Für die Behandlung von Uterusmyomen beträgt der Monatspreis CHF 194.30. Bei dieser Indikation wird Ulipristal durch die Kassen rückvergütet.

Kommentar

Für beide Indikationen lässt sich nicht ersehen, welchen Vorteil Ulipristal verspricht. Bei der Notfall-Kontrazeption ist nicht belegt, dass Ulipristal, sofern innerhalb eines Zeitraums von 3 Tagen nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr verwendet, wirksamer ist als das erprobte Levonorgestrel. Wenn nach Ablauf dieser 3-Tages-Frist eine Notfall-Kontrazeption nötig ist, mag Ulipristal als die zuverlässigere Variante erscheinen; exakt belegt ist dies aber auch nicht. Dazu kommt, dass der Preis und die einfache Erhältlichkeit ohne Rezept klar für Levonorgestrel sprechen.

Was die Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen betrifft, ist nicht zu bestreiten, dass sich mit Ulipristal zum Beispiel die Blutungen signifikant vermindern lassen. Ob das aber mehr als eine vorübergehende Besserung bedeutet, ist offen. So fehlt der Nachweis, dass dank Ulipristal auch «harte» Endpunkte beeinflusst würden, indem die behandelten Frauen damit rechnen könnten, dass Operationen unter Umständen vermieden werden könnten oder mit geringerer Morbidität verbunden wären.

Literatur

- 1 EMA-Dokument (ellaOne®): <http://goo.gl/7sSjjs>
- 2 EMA-Dokument (Esmya®): <http://goo.gl/WQ33WD>
- 3 McKeage K, Croxtall JD. *Drugs* 2011; 71: 935-45
- 4 Croxtall JD. *Drugs* 2012; 72: 1075-85
- 5 Fine P et al. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 257-63
- 6 Creinin MD et al. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97
- 7 Glasier AF et al. *Lancet* 2010; 375: 555-62
- 8 Donnez J et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 409-20
- 9 Donnez J et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 421-32

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 36 (2014): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2014 Infomed Wil. All rights reserved.