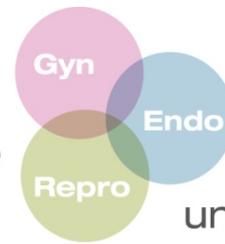


ISGE – Gynäkologische Endokrinologie

Weltkongresse

Für Sie besucht, kondensiert



2012

und präsentiert

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

PD. Dr. Petra
Stute, Bern

u^b

b
**UNIVERSITÄT
BERN**



Frauenklinik, Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

- Gibt es einen Unterschied des VTE Risikos in Abhängigkeit vom Gestagen bei COC?
- Wie viele kombinierte orale Kontrazeptiva mit E2 gibt es?
- Wie kann man die Folsäure Supplementation Compliance verbessern?
- FIGO Klassifikation der abnormen uterinen Blutung (AUB)
- HRT und KHK Prävention: was gibt's Neues?
- Wie misst man am besten die periphere Insulinresistenz?

Gibt es einen Unterschied des VTE Risikos in Abhängigkeit vom Gestagen bei COC?

ISGE 2012, Lidegaard Ojvind, Dänemark

Antwort: Ja

Seit einigen Jahren wird kontrovers über das VTE Risiko bei der Anwendung von oralen kombinierten Kontrazeptiva (COC) diskutiert.

Die COC mit **Norgestimat**, **Desogestrel**, **Gestoden** (3. Gen.) und mit **Drospirenon** stehen dabei gegenüber dem „Klassiker“ **Levonorgestrel** (2. Gen.) in der Kritik.

- **8 / 10 Studien zeigen ein signifikant erhöhtes VTE-Risiko bei der Anwendung von COC der 3. Generation (Desogestrel, Gestoden) versus COC der 2. Generation (Levonorgestrel)**
- **4 / 6 Studien zeigen ein erhöhtes VTE-Risiko bei der Anwendung von COC mit Drospirenon versus COC der 2. Generation (Levonorgestrel)**

- Dänische Kohortenstudie
- ca. 8 Mio. Frauenjahre 2001 (launch DRSP) – 2009
- 15-49 jährige Frauen ohne VTE / Thrombophilie
- Im Beobachtungszeitraum:
 - 4246 dokumentierte VTE,
 - **2847** bestätigte **VTE** (=Referenz)

Ojvind L et al., Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011

Ergebnisse

- Basisrisiko = non-user: 3.7 VTE pro 10'000 pro Jahr
- Im Vergleich zu **non-user**:
 - LNG: **2.9** (95% KI 2.2-3.8) **x 3**
 - Gestoden: **6.2** (95% KI 5.6-7.0) **x 6**
 - Desogestrel: **6.6** (95% KI 5.6-7.8) **x 6**
 - Drospirenon: **6.4** (95% KI 5.4-7.5) **x 6**
- Im Vergleich zu **LNG-COC**
 - Gestoden: **2.1** (95% KI 1.6-2.8)
 - Desogestrel: **2.2** (95% KI 1.7-3.0)
 - Drospirenon: **2.1** (95% KI 1.6–2.8)
- Kein erhöhtes VTE-Risiko unter POP und LNG-IUD.

- COC mit DRSP haben das gleiche VTE-Risiko wie COC mit Gestoden oder Desogestrel und ein höheres VTE-Risiko als COC mit LNG.
- Das VTE-Risiko unter COC mit DRSP wird nicht – wie bei LNG, DSG, GSD - durch die Reduktion der EE-Dosis reduziert, z.B. Yasmin® (30µg EE) auf Yasminelle® (20µg EE)
- Um 1 VTE pro Jahr zu verhindern, müssten 2000 Frauen von einem COC mit Gestoden, Desogestrel oder DRSP auf ein COC mit LNG wechseln.

Wie viele kombinierte orale Kontrazeptiva mit E2 gibt es?

ISGE 2012, Lete I & Jamin C & Fruzzetti F

Antwort: 2: Qlaira und Zoely

**Zoely®: 2.5 mg Nomegestrolacetat (NOMAC)
+ 1.5 mg Östradiol (E2)**

24/4 Regime

E2 vs. EE

- **Leber**

- E2 wird schnell in weniger potente Metaboliten umgewandelt (E1, E1S)
- EE wird aufgrund der 17a-Ethynylgruppe langsam metabolisiert

- **Endometrium**

- Gestagene stimulieren endometriale 17beta-HSD-II
- Endometriale 17betaHSD-II wandelt E2 zu E1 um, EE aber kein Substrat
- Niedrigere endometriale E2 Konzentration > Zyklusinstabilität

NOMAC

- **Nor-Progesteron-Derivat**
- **lange HWZ ca. 50 h**
- **progestogene und leicht anti-androgene, aber keine östrogene, androgene, glukokortikoide oder mineralokortikoide Partialwirkung**

SAMBA (Phase III)¹: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit

- Intervention: Zoely® 24/4 vs. Yasmin® 21/7
- Dauer: 13 Zyklen
- N = 2126 Frauen
- Alter: 18.-50. LJ

¹ Mansour D, et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011

SAMBA (Phase III)¹: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit

- **Pearl Index:** Zoely 0.38 (0.10; 0.97) - Yasmin 0.81 (0.17; 2.35)
- **Zykluskontrolle mit E2/NOMAC**
 - vergleichbare Spotting-/Blutungstage
 - etwas höhere Inzidenz von Durchbruch-/Schmierblutungen
 - häufiger Ausbleiben der Entzugsblutungen
 - kürzere und schwächere Entzugsblutungen
 - stärkere Reduktion von Dysmenorrhoe

¹ Mansour D, et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011

SAMBA (Phase III)¹: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit

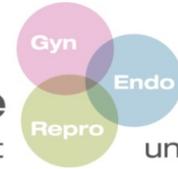
- **Nebenwirkungen E2/NOMAC**
 - Gewichtszunahme 1kg pro Jahr (physiologischer Bereich)
 - Inzidenz von Akne 15% (EE/DRSP 7%)
- **Kein/minimaler Einfluss auf Stoffwechsel²**
(geringer als LNG/EE 150/30 µg)
 - Hämostase, Lipidstoffwechsel, Kohlenhydratstoffwechsel
- **Kein Einfluss auf Knochendichte³**

¹ Mansour D, et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011

² Agren U et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011

³ Sordal T et al. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012. *accepted for publication*.

- Es stehen nun 2 COC mit Estradiol zur Verfügung:
 - **Qlaira** 26/2 und **Zoely** 24/4
- Inwiefern das VTE-Risiko anders/niedriger als unter COC mit EE ist, muss abgewartet werden.
- Vorteil für die symptomatische Perimenopause:
Kontrazeption und HRT in Einem.



**Wie kann man die Folsäure
Supplementation Compliance
verbessern?**

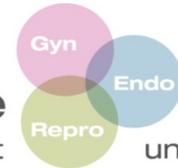
**Oral Contraception and folate:
changing „preconceptions“**

ISGE 2012, Gideon Koren, Canada

- Neuralrohrverschluss innerhalb von 28 Tagen post conceptionem.
- Prävalenz Neuralrohrdefekte 9.4 pro 10'000 Geburten.
(Schweiz an 3. Stelle)
- **Risikofaktoren**: Genotyp, Antiepileptika, Folatantagonisten (MTX), maternaler Folsäuremangel, > BMI II, Malabsorption, Nikotin, Diabetes, Lifestyle, Compliance (pränatale Vitamine in Europa 56%) .
- Maternaler RBC Folat-Spiegel > 400 ng/ml = niedriges Risiko

Kombination von COC mit Folsäure, um Neuralrohrdefekte zu vermeiden

- Gezielter Ansatz bei Frauen im gebärfähigem Alter im Vergl. zur Anreicherung von Nahrungsmitteln.
- Thematisierung i.R. der Konsultation
- Folsäure Supplementation VOR Konzeption
- Verbesserung der Compliance (bei COC höher als bei Vitaminen)



FIGO Klassifikation der abnormen uterinen Blutung (AUB) in der reproduktiven Lebensphase

ISGE 2012, Peter van de Weijer, Niederlande

FIGO Klassifikation der AUB

- **Akute AUB:** Episode starker Blutung, die aus klinischer Sicht einer unmittelbaren Intervention bedarf, um einen weiteren Blutverlust zu vermeiden.
- **Chronische AUB:** Uterine Blutung, die aufgrund ihrer Frequenz¹, Zeitpunkt² des Auftretens und/oder Volumen³ abnormal ist; das pathol. Blutungsmuster ist in den meisten Zyklen während der zurückliegenden 6 Monate vorhanden.
- **Intermenstruelle AUB:** Zufällige oder wiederholt zum gleichen Zykluszeitpunkt auftretende uterine Blutung zwischen zwei erwarteten Menstruationen. *Munro MG et al., Fertil Steril 2011*

FIGO Klassifikation der AUB

¹Störung der Menstruationsfrequenz:

- Häufig (< 24 Tage) und selten (> 38 Tage)

²Unregelmässiger Zyklus:

- Variation der Zyklus-zu-Zyklus Dauer > 20 Tage

³Abnormes Blutvolumen:

- Verlängerte Blutung (> 8Tage) und starke Blutung (heavy menstrual bleeding (HMB) (> 80 ml)

Ergebnisse

FIGO Klassifikation der AUB

P = Polyp

A = Adenomyosis uteri

L = Leiomyome

M = Malignom

/

C = Koagulopathie

O = Ovulation

E = Endometriumpathologie

I = iatrogen

N = nicht klassifiziert

Munro MG et al., The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril 2011

Bsp.: ein submuköses Myom:

$P_0 A_0 L_{1(sm)} M_0 - C_0 O_0 E_0 I_0 N_0$

Therapieziele

Akute AUB

- **Stopp der Blutung + ggf. hämodynamische Stabilisierung**
- **Rezidivprophylaxe**

Chronische AUB

- **(Wieder)herstellung regelmässiger (ovulatorischer) Zyklen**
- **Prävention der/-s Endometriumhyperplasie bzw. -karzinoms**

Intermenstruelle AUB

- **Stopp der Blutung**

*Stute P. AUB. Gynäkologische Endokrinologie,
Springer Verlag, 2012 in press*

Therapie der akuten AUB

*Stute P. AUB. Gynäkologische Endokrinologie,
Springer Verlag, 2012 in press*

- **Hämodynamische Instabilität:** meist operativ (da i.v. Östrogene nicht mehr erhältlich) + adjuvante Hormontherapie
- **Hämodynamische Stabilität (cave: VTE-Risiko)**
 - E2 2 mg alle 4-6 Stunden oral bis Blutung minimal, dann Reduktion auf E2 1 x 2 mg/Tag (max. 25 Tage), im Anschluss MPA 10 mg/Tag oral während 10 Tage;
 - COC à 35 µg EE: 1. Tag 5 Tab., 2. Tag 4 Tab., 3. Tag 3 Tab., 4. Tag 2 Tab., ab 5. Tag 1 Tab./Tag (bei moderater AUB Start mit Regime „3. Tag“). Nach mind. 1 Woche Blutungsfreiheit COC Stopp während 3-5 Tage, dann klassisch COC Re-Start.
 - Orale Gestagenmonotherapie nur, wenn Endometrium nicht zu schmal (denudiert): MPA 2 x 10–20 mg/Tag oder NET 1–2 x 5 mg/Tag während mind. 5-10 Tage.
 - Antifibrinolytika: Tranexamsäure 3–4 x 1–1,5 g/Tag oral oder i.v.
 - Ggf. OP

Therapie der chronischen AUB

*Stute P. AUB. Gynäkologische Endokrinologie,
Springer Verlag, 2012 in press*

- **Abnormes Blutvolumen (Chron. Hypermenorrhoe und/oder Menorrhagie)**
 - COC 21/7, Langzyklus oder Langzeiteinnahme
 - LNG-Spirale
 - NSAR 1.-5. ZT bzw. Blutungsende z.B. Ibuprofen 3x400 mg/Tag
 - (Orale Antifibrinolytika: Tranexamsäure)
 - (Orale Gestagen 15.-26. ZT (nur bei Anovulation sinnvoll))
 - (GnRH-A + add back HRT)
 - (OP)
- **Störung der Menstruationsfrequenz (Oligo- und Polymenorrhoe)**

Therapieindikation, wenn anovulatorisch, anämisierend oder Kinderwunsch

Gestagene Wirkung am Endometrium

- **Stopp des östrogen-induzierten endometrialen Wachstums**
- **Stabilisierung der endometrialen Gefäße und Stopp unkontrollierten Gefäßwachstums**
- **Hemmung der MMP-Aktivität**
- **Initiierung des Gerinnungskaskade**
- **Hämostase und anti-fibrinolytische Aktivität (PAI-I-Signalweg)**

- Es gibt eine neue FIGO Klassifikation für die AUB im reproduktivem Alter: PALM-COEIN.
- Unterschieden wird zwischen akuten, chronischen und intermenstruellen AUB.
- Das Ziel bei akuter AUB ist 1) Blutstillung und 2) Prävention eines AUB-Rezidivs.
- Die Therapie (konservativ/operativ) der chronischen AUB richtet sich nach der Ursache.

HRT und KHK Prävention: was gibt's Neues?

Changes in carotid artery intima media thickness (CIMT) in menopausal women during 4 years of estrogen or placebo treatment: preliminary, blinded results from the KEEPS = Kronos Early Estrogen Prevention Study.

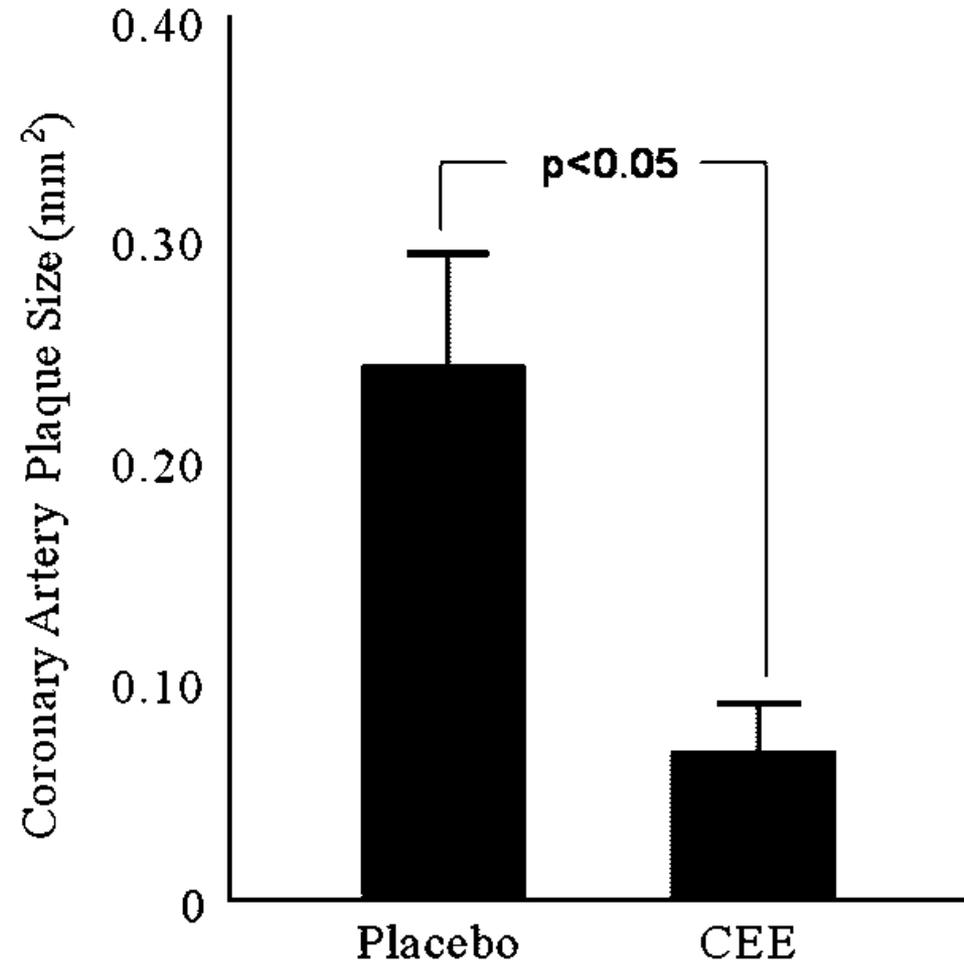
ISGE 2012, Mitchell S Harman, USA

- Ca. 40 **Observationsstudien** haben bei postmenopausalen Frauen eine 30-50% Reduktion der KHK-Ereignisse und KHK-Mortalität gezeigt.
- Gemäss der „**Timing hypothesis**“ und **RCT** hat eine HRT folgenden Einfluss auf das Herz der Frau:

Estrogens in peri-/early postmenopause

Estrogens **immediately** started after OVX **inhibits** progression of coronary artery progression by **70%**.

Treatment duration:
34 months in monkeys
=
9 yrs in women

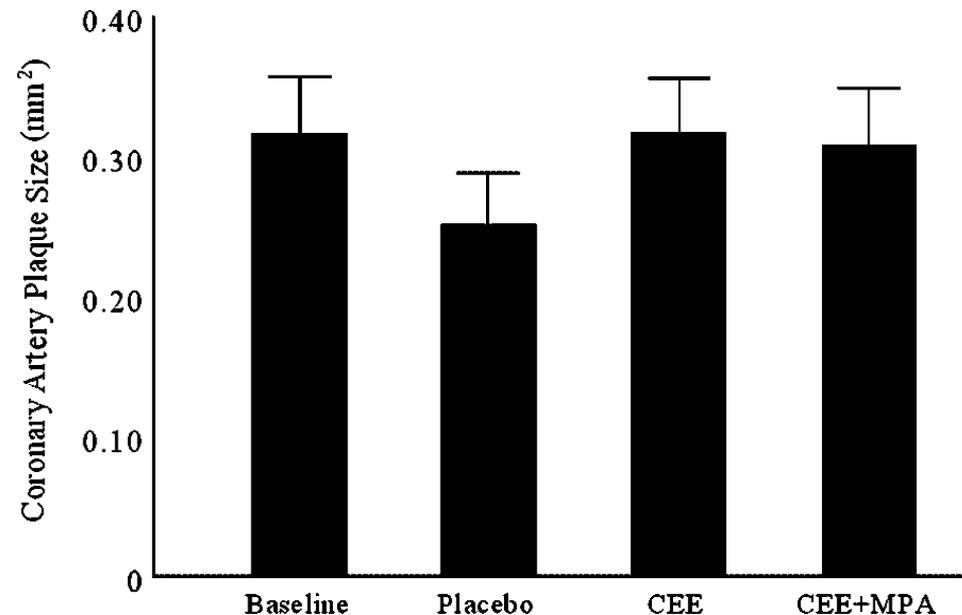


Clarkson & Appt 2005

Estrogens in late postmenopause

Estrogen deficiency for 2 yrs after OVX (= 6 yrs in women) led to a progression (atheronecrosis) with inflammatory complications comparable to women's plaques at 60-65 yrs.

HRT started 2 yrs after OVX **does not inhibit** progression of coronary artery progression.

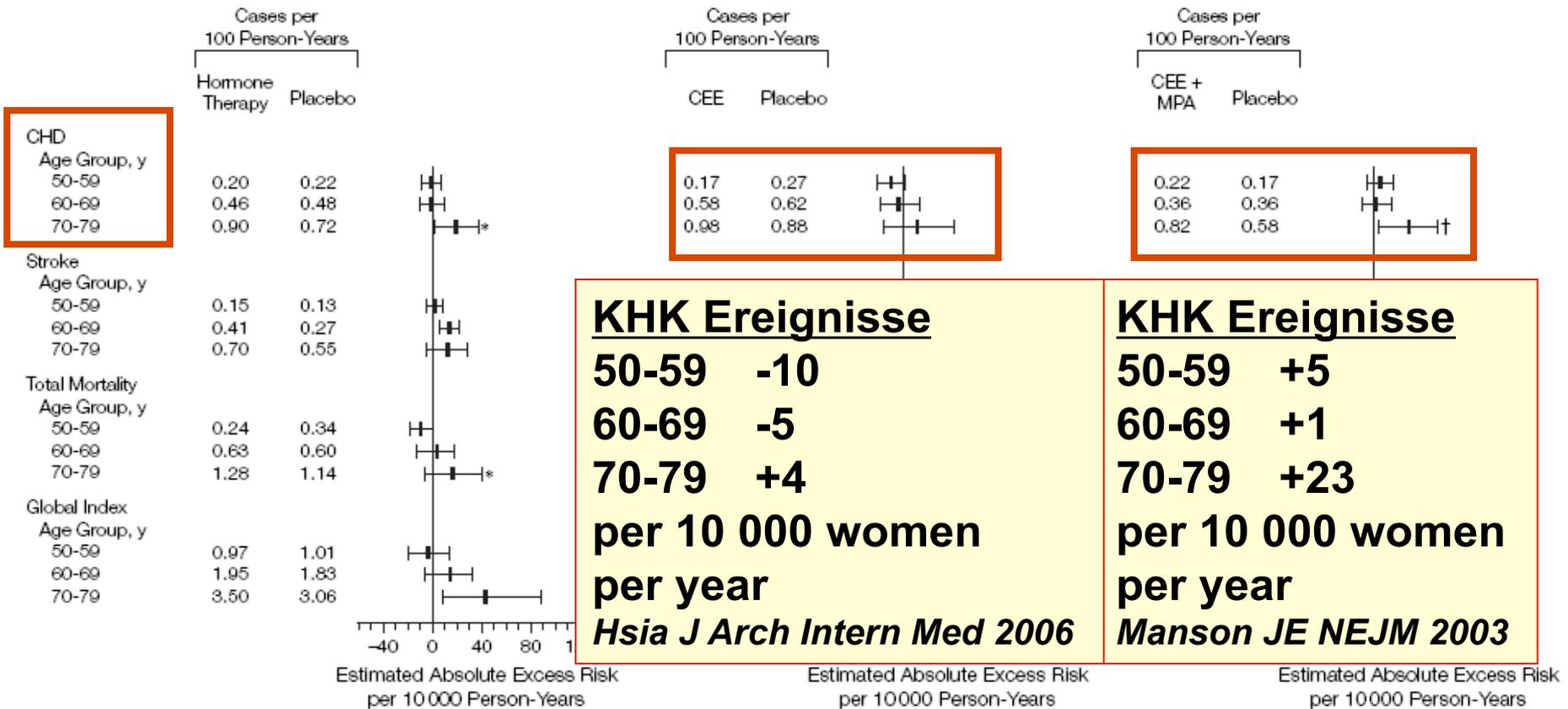


Koronare Ereignisse in Abh. vom Alter beim Hormonstart

Combined Trials

CEE Trial

CEE + MPA Trial



- 720 Frauen 6-36 Monate nach der Menopause
- RCT 4 Jahre
 - low-dose transdermales 50 mcg E2/Woche + seq orales Progesteron 200 mg/Tag
 - low-dose orales CEE 0,45 mg/Tag + seq orales Progesteron 200 mg/Tag
 - Plazebo
- **Primary endpoint:** CIMT Progression (BL-jährlich)
- **Secondary endpoints:** coronary artery calcium (BL-exit), cognition, Hämostase, Lipide, Serumhormone, Entzündungsmarker

Ausschlusskriterien *(nicht abschliessend)*

- Nikotin > 10 Zig./Tag
- BMI > 35
- Anamnestisch Herz-Gefäss-Erkrankung, Malignom
- Diabetes mellitus
- Statine
- Schlecht eingestellte Hypertonie

Bisheriger Verlauf

- Randomisiert: n=727
- Abschluss nach Protokoll: 467
- Abschluss ohne Medikation: n=124
- Drop-out: n=136

Charakteristika der Teilnehmer im Vergl. zu WHI

- signifikant jünger (53 vs. 63 Jahre)
- signifikant schlanker (BMI 26 vs. 28)
- signifikant niedrigerer syst. Blutdruck
- signifikant geringere Lipide i.S.
- signifikant weniger Nikotinabusus

CIMT

- signifikante Zunahme overall
- Grosse interindividuelle Unterschiede im Verlauf
- Unverändert bzw. Reduktion bei $\frac{1}{4}$ der Probandinnen
- Zunahme v.a. bei älteren, aber nicht bei Frauen mit erhöhten klassischen CVD-RF bei Baseline

Coronary artery calcium (CAC)

- Zunahme overall
- Prädiktion einer stärkeren Zunahme durch Nikotin, art. Hypertonie und Dyslipidämie bei Baseline

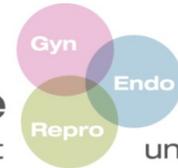
Keine Korrelation zwischen CIMT und CAC

- Abwarten der entblindeten Daten (NAMS 2012)
- CIMT Progression mit zunehmendem Alter, d.h. die älteren Frauen in KEEPS reagieren evtl. weniger auf die Therapie
- keine Prädiktion der CIMT Veränderungen durch konventionelle CVD-Risikofaktoren; plastischer Prozess?!
- Prädiktion der CAC Veränderung durch konventionelle CVD-Risikofaktoren; Kalzifikation eher ein „predetermined process“?

Early versus Late Intervention Trial with Estradiol

- Start 2004
- 643 postmenopausale Frauen ohne prävalenter CVD
- 2 x 2 double-blind, placebo-controlled trial 5 Jahre
 - < 6 YSM und > 10 YSM
 - oral E2 1 mg vs. placebo
 - oral E2 1 mg + vaginal progesterone (seq) vs. placebo/placebo
- **Primary endpoint:** CIMT progression
- **Secondary endpoints:** cognitive decline, coronary artery calcium, coronary artery lesions

Primary results are expected in 2013



Wie misst man am besten die periphere Insulinresistenz (pIR)?

ISGE 2012, Fabian Lunger, Österreich

Es gibt bisher keine validierte Methode zur statischen Bestimmung der peripheren Insulinresistenz (pIR).

- HOMA-Index (homeostasis model assessment of insulin resistance)=Insulin ($\mu\text{gU/ml}$) x Glukose (mmol/l) / 22,5: Werte >2 =Hinweis auf IR, $>2,5$ =IR wahrscheinlich, $>5,0$ =Durchschnittswert bei Diabetes mellitus Typ II
- Bestimmung von 2-Stunden Insulin i.R. des OGTT: Werte 100-150 U/ml=IR sehr wahrscheinlich, 151-300 U/ml=IR, > 300 U/ml=schwere IR
- Insulinsensitivität (ISI)-Index nach Matsuda= $10'000 / \sqrt{(\text{Nüchtern-Glukose} \times \text{Nüchtern-Insulin}) \times (\text{mittlere OGTT-Glukose} \times \text{mittlere OGTT-Insulin})}$; Werte 6-12=normal, 4-6=grenzwertig erniedrigt, <4 =pathologisch.

Ziele

- pIR Prävalenz bei normalgewichtigen Frauen mit PCOS
- Korrelation zwischen dynamischer und statischer Messung der pIR
- Beurteilung von SHBG als Screeningmarker für pIR

M&M

- n=147
- SHBG, Nüchtern-Glucose, Nüchtern-Insulin, OGTT (75g)
- pIR, wenn
 - HOMA-IR 3.8
 - QUICKI < 0.33
 - AUCI120 > 7'000
 - AUCI180 > 12'000
 - ISI COMP < 4.5
 - Glucose/Insulin-Ratio < 4.5

1. Prävalenz der pIR bei normalgewichtigen Frauen mit PCOS

HOMA-IR 12.2%

AUCI120 60.5%

ISI COMP 55.1%

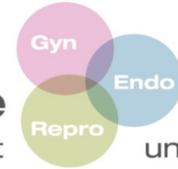
QUICKI 34.0%

AUCI180 43.5%

2. Korrelation zwischen verschiedenen Methoden sehr variabel

3. SHBG als Screeningparameter

- SHBG sign. erniedrigt bei pIR (alle, ausser QUICKI)
- SHBG signifikanter. Prädiktor der pIR
- Cutoff-Wert SHBG ≥ 26.8 nmol/l hat Spezifität 86.2% und Sensitivität 53.1%



- Stark variierende Prävalenz der pIR in Abhängigkeit vom gewählten Test.
- SHBG Cutoff-Wert ≥ 26.8 nmol/l dient evtl. als einfacher Screeningtest, um eine pIR auszuschliessen.
- Bei positivem SHBG Screeningtest sind weitere Tests zur Diagnosestellung indiziert.