

ISGE -2014

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Michael von Wolff

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Frauenklinik, Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Die Studien/Themen

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



1. **Vitamin D – Relevanz in der Schwangerschaft**
2. **Vitamin D – Relevanz für die Fertilität**
3. **Vitamin D – das neue Wundermittel bei der Behandlung des PCOS?**
4. **Menstruationsblut – eine neue Quelle für Stammzellen?**
5. **Knochenmark-Stammzellen zur Therapie der endometrialen Athrophie/des Asherman-Syndroms?**
6. **Beeinflusst Stress die Reproduktion?**
7. **Das hypothalamische Hormon Neurokinin B (NKB): Ein neues Zielprotein bei der Behandlung postmenopausaler Hitzewallungen?**

Vitamin D-Rückblick: Weltkongresse 2013

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Eine Definition von Normwerten und somit von einem Vitamin D-Mangel ist schwierig** wegen:
 - oft fehlender Differenzierung zwischen der Vitamin D-Dosierung, dem tatsächlich erreichten 25OHD3 im Serum und dem Frakturrisiko,
 - fehlendem einheitlichen Messverfahren von Vitamin D.
- **Eine Möglichkeit ist die Unterteilung in mangelhafte (<10 ng/ml = 25 nmol/l), ungenügende (10–30 ng/ml = 25–75 nmol/l) und adäquate (>30 ng/ml = 75 nmol/l) Vitamin D-Versorgung.**
- Die diätetischen **Empfehlungen** internationaler Fachgesellschaften zur Vitamin D (Cholecalciferol) Supplementation von Frauen sind verschieden und **reichen von 600 IE/Tag (bis 70 Jahre) bis 800 IE/Tag (ab 70 Jahre)** (Institute of Medicine) bzw. beträgt altersunabhängig 1500-2000 IE/Tag (Holick et al., 2011, J Clin Endocrinol Metab).



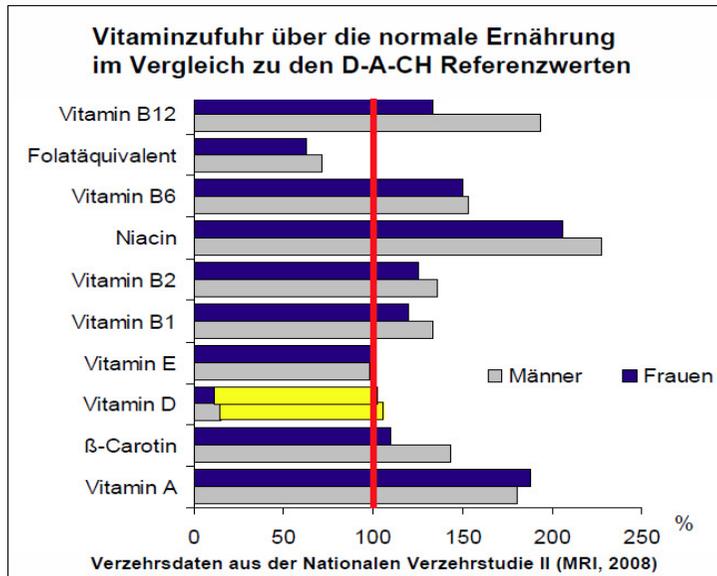
Vitamin D – Relevanz in der Schwangerschaft

F. Perez-Lopez, Spanien

Fakten zur Vitamin D-Versorgung

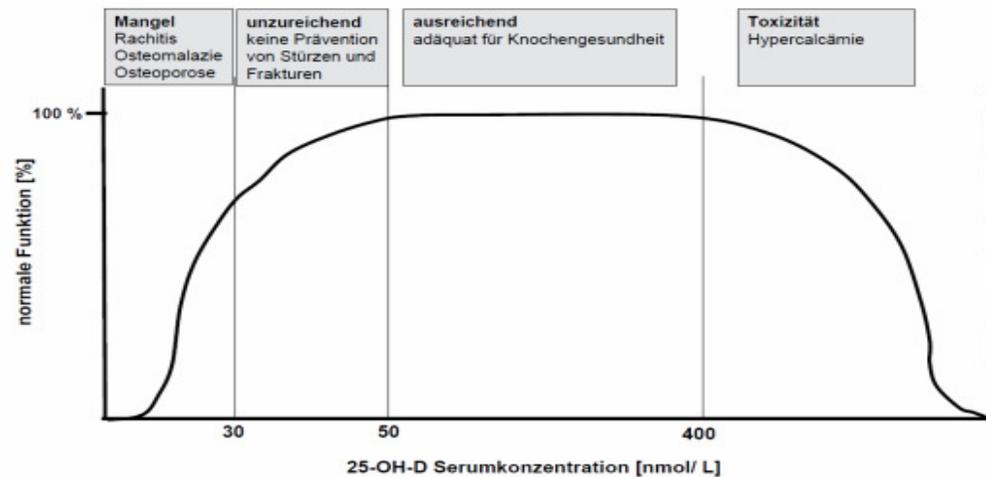
Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

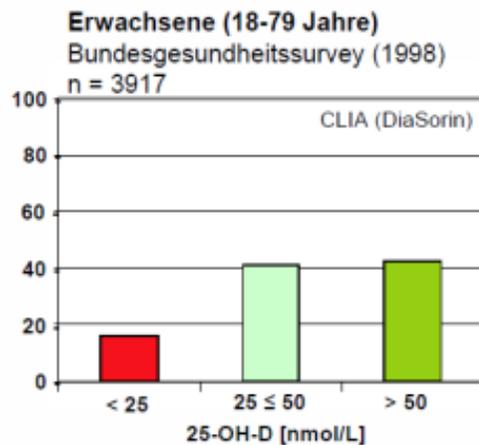


Vitamin D-Serumkonzentration: 50nmol/L=20ng/ml

25-OH-D Serumwerte und Vitamin D Versorgungsstatus



modifiziert nach Zittermann, A. et al. (2003), British Journal of Nutrition, 89, 552-572



Vitamin D-Versorgung in Deutschland (>50 nmol werden als ausreichend angesehen)

Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit

Bevölkerungsgruppe	Empfohlene Tageszufuhr
Säuglinge im 1. Lebensjahr	400 IE/Tag (10 µg/Tag)
Kinder im 2. und 3. Lebensjahr	600 IE/Tag (15 µg/Tag)
Personen zwischen 3 und 60 Jahren, Schwangere und Stillende	600 IE/Tag (15 µg/Tag)
Personen ab 60 Jahren	800 IE/Tag (20 µg/Tag)

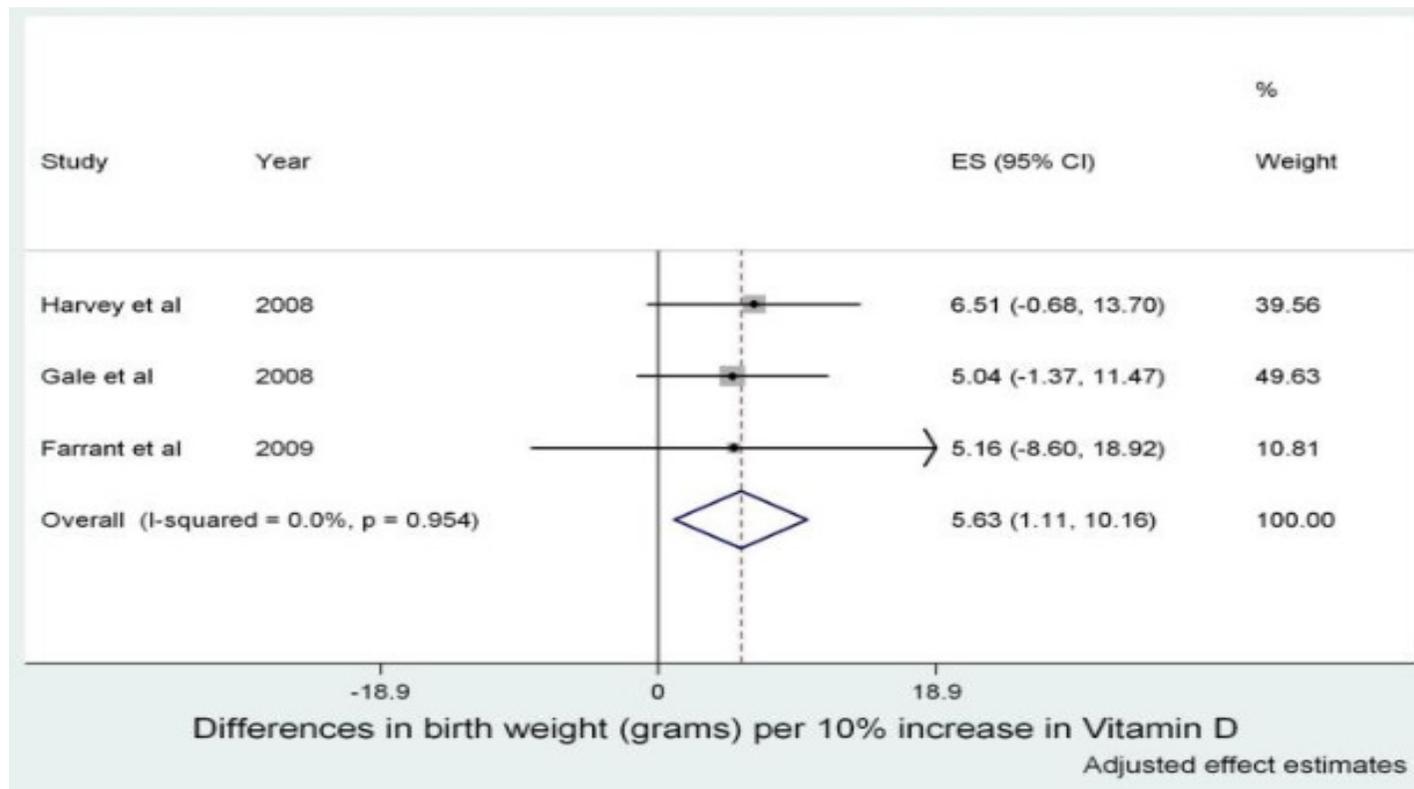


- **Empfohlen wird von den geburtshilflichen Gesellschaften in der Schwangerschaft eine Vitamin D-Konzentration von 50nmol/L (20ng/ml) im Serum (Bundesamt für Gesundheit)**
- **Auch wird die Substitution mit ca. 600E/Tag empfohlen (Bundesamt für Gesundheit)**
- **Eine Substitution mit 4.000E /Tag scheint sicher zu sein.**

Aber was ist die Evidenz für diese Empfehlungen?



Assoziation zwischen maternalem Vitamin D-Status und Geburtsgewicht



Harvey et al., NIHR Journals Library, 2014



Auch: Assoziationen des maternalen Vitamin D-Status mit

- Neonataler Calcium-Konzentration
- neonataler Knochenmasse

Keine Assoziation mit:

- Präeklampsie
- Mütterlichem Gestationsdiabetes
- Frühgeburtsrate
- Dauer der Geburt
- Sectio-Rate
- Kindlichem Kopfumfang
- Häufigkeit kindlichen Asthmas und Atopie



- **Es gibt Evidenz für die Assoziation des mütterlichen Vitamin-D-Status mit einigen geburtshilflich relevanten Parametern wie das kindliche Geburtsgewicht und die kindliche Knochenmasse.**
- **Aufgrund der verbreiteten Vitamin-D-Unterversorgung (insbesondere im Winter) wurde deswegen für Schwangere vom BAG eine Supplementation mit 600IE Vitamin D / Tag empfohlen**

Empfehlung:

Geben Sie entsprechende Präparate in der Schwangerschaft: Vitamin D-Gehalt, z.B. von Elevit pronatal: 500IE; Gynefam: 200IE pro Kapsel.



Vitamin D – Relevanz für die Fertilität

G. Halis, Deutschland



Frau Halis schloss Ihren Vortrag mit dem Fazit:

„What you should do on Monday morning:

***Analyse Vitamin D levels of your infertility patients.
If levels are below 30ng/ml (75nmol/L) – start to
substitute:***

- 10.000 U per day for the first week, continue with***
- 2.000 U per day –***
- Check Vitamin D levels once in a while.“***

Aber: Ist dieses Statement wirklich haltbar?



Diese Schlussfolgerung wurde auch damit begründet, dass eine Vitamin D-Bestimmung und eine Substitution einfach sind.

Und:

- **Viele Guidelines empfehlen für die Knochengesundheit eine Serum 25(OH)D3-Konzentration >20ng/ml (50nmol/L)**
- **Die Endocrine Society, USA, sogar von >30ng/ml.**

Aber: Können wir Empfehlungen zum Knochen auf die Fertilität transferieren?

Was macht Vitamin D?

Weltkongresse 2014

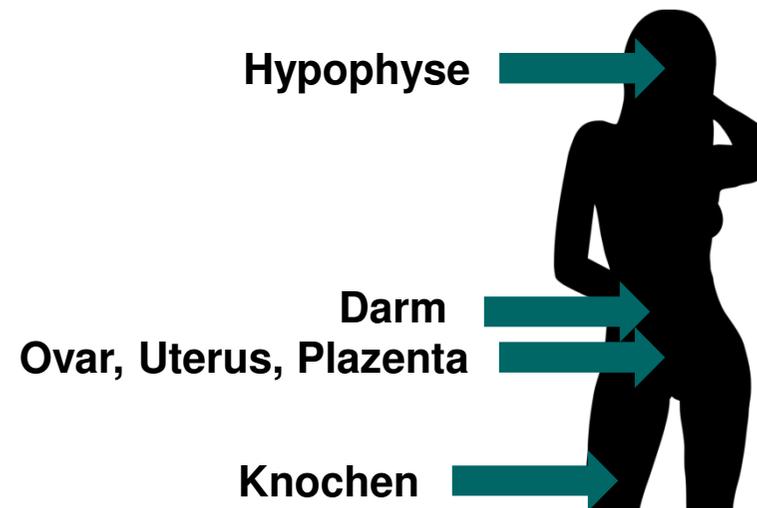
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die Funktionen von Vitamin D:

- Calcium-Homöostase und Knochenmetabolismus
- Zellwachstum und –differenzierung
- Modulierung der Insulinwirkung

Die Wirkung erfolgt über eine Bindung an den Vitamin D-Rezeptor, der zu finden ist:



Die Fertilität bei Vitamin-D-knock out-Mäusen?

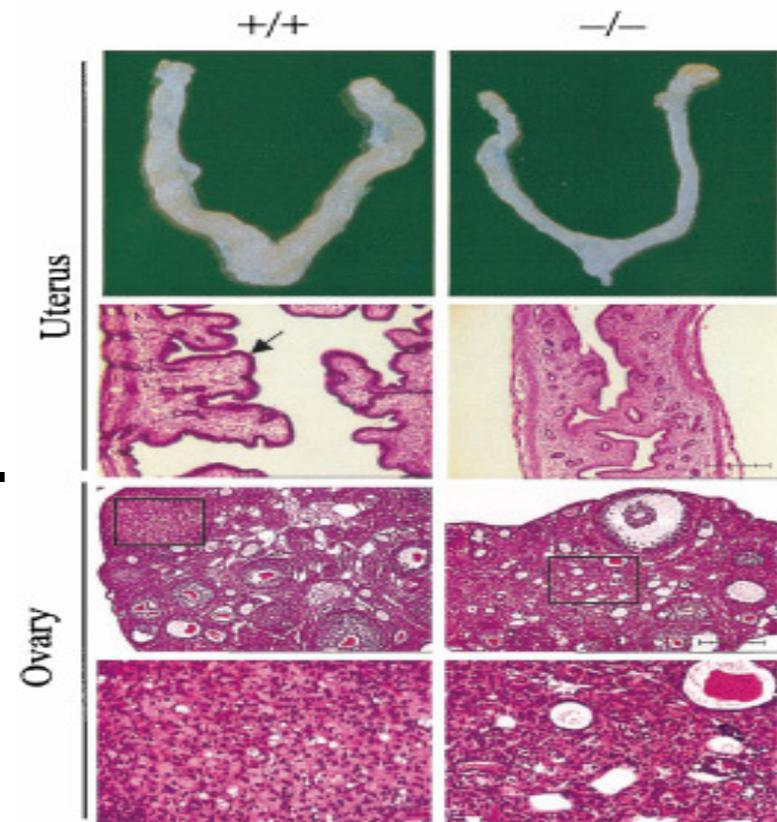
Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Weibliche 1α -Hydroxylase-Knockout-Mäuse (-/-), die kein $1\alpha,25$ -Hydroxyvitamin D synthetisieren können, sind infertil wegen:

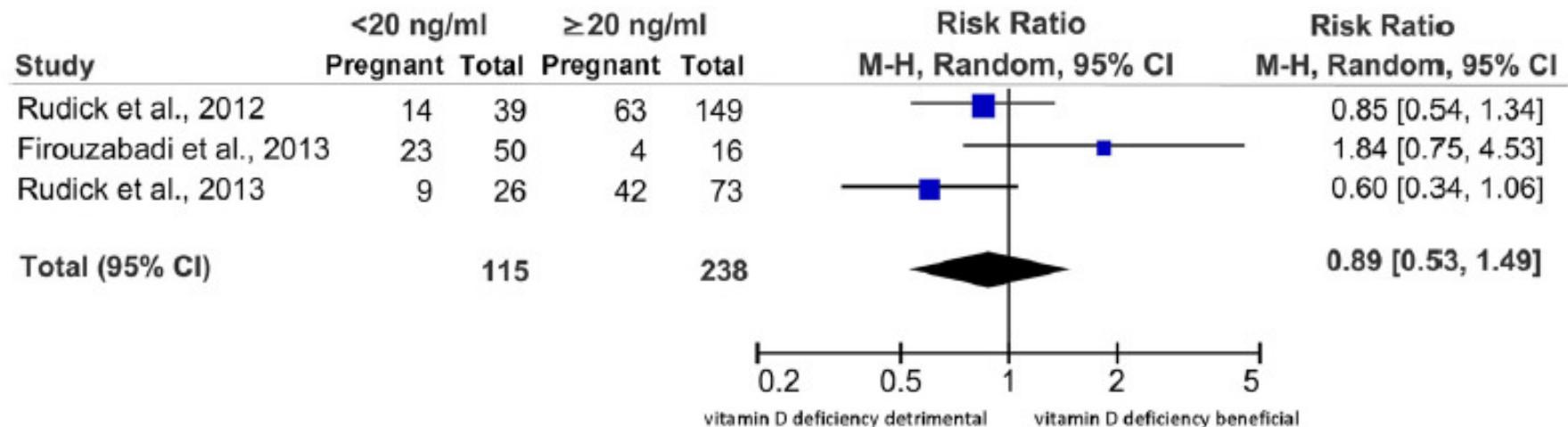
- uteriner Hypoplasie
- endometrialer Atrophie
- fehlender Corpora lutea

Diese Veränderungen waren nicht korrigierbar durch Calcium. Bei den männlichen, subfertilen Tieren konnte die Fertilität durch Calcium wieder hergestellt werden.



Korrelation von Vitamin D-Konzentrationen und IVF-Erfolgsraten

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die ersten Metaanalysen von Querschnittsstudien zur Korrelation der Vitamin D-Konzentration (<20 und ≥ 20ng/ml) in Relation zum IVF-Ergebnis zeigen keine signifikante Verbesserung der Schwangerschaftsrate (OD 0.89)

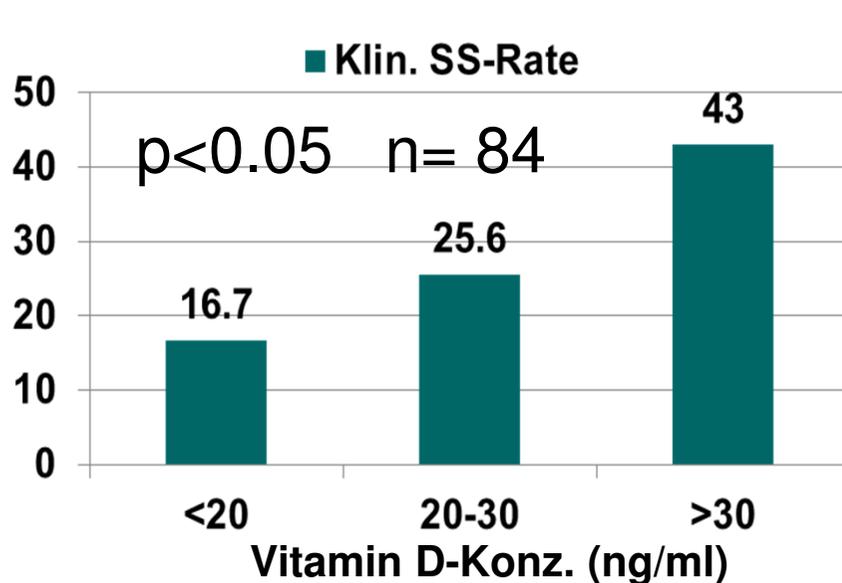
IVF und Vitamin-D-Konzentrationen

Weltkongresse 2014

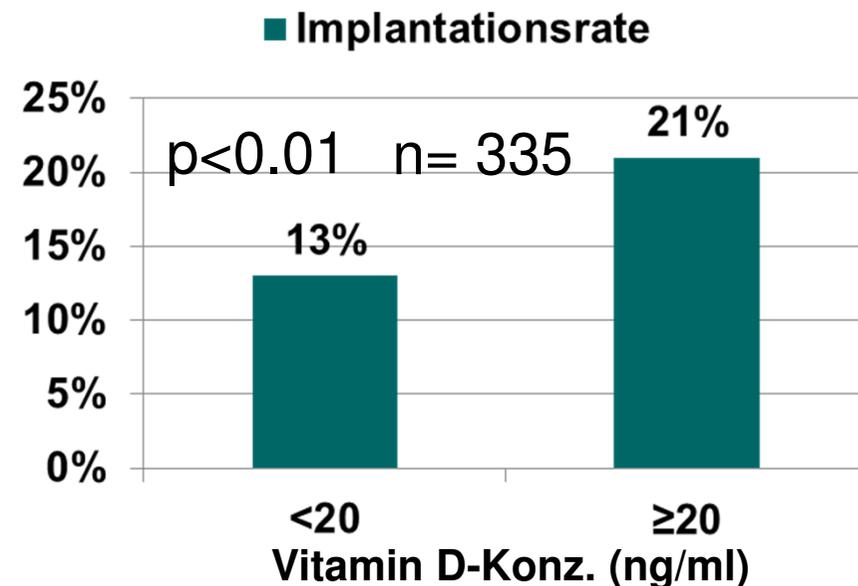
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Untersuchung der Vitamin-D-Serumkonzentrationen bei IVF-Frauen, mit und ohne eingetretener Schwangerschaft (SS)



Ozkan et al., Fertil Steril 2010



Paffoni et al., J Clin Endocrinol Metab, 2014

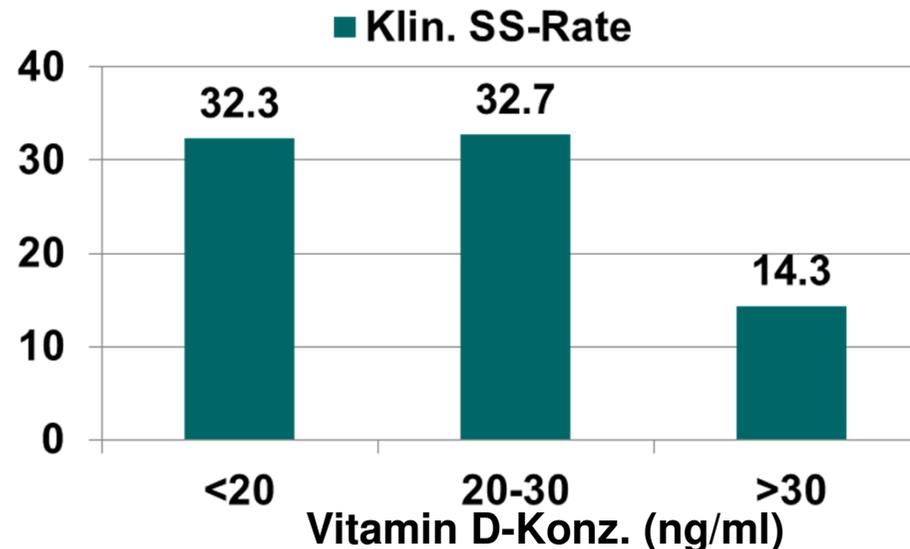
Diese Studien zeigen eine Assoziation der SS-Raten mit der Vitamin-D-Konzentration. Aber: Sie zeigt nicht, dass eine Vitamin D-Substitution die SS-Raten verbessert.

Klinische Daten – IVF und Vitamin-D-Konzentrationen

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Und: Hohe Vitamin-D-Konzentrationen in der Follikel-flüssigkeit korrelieren mit niedrigen Schwangerschaftsraten (n=101)



$p < 0.05$

Anifandis, et al., RB&E, 2010

Somit: Gemäss dieser Studie wäre eine (zu hohe?) Vitamin D-Substitution von Nachteil.

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Die derzeitige Studienlage zeigt keine eindeutige Korrelation zwischen der Vitamin D-Konzentration und der Schwangerschaftsrate bei der IVF-Therapie.**
- **Somit ist die Schlussfolgerung von Frau Hallis nicht zu halten, dass eine Vitamin D-Bestimmung und -Substitution zur Verbesserung der Fertilität zu empfehlen ist.**

Unsere Empfehlung:

Eine Vitamin D-Substitution, nur zur Behandlung einer Sterilität macht keinen Sinn. Da aber Kombinations-Vitaminpräparate mit Folsäure und Vitamin D etc. sicherlich nicht ungünstig sind, ist eine Einnahme dennoch zu erwägen. Vitamin D-Gehalt, z.B. von Elevit pronatal: 500IE; Gynefam: 200IE pro Kapsel.



Vitamin D – das neue Wundermittel bei der Behandlung des PCOS?

A. Milewicz, Polen



Vitamin D beeinflusst den Insulin- und Glukosestoffwechsel. Der Mechanismus ist jedoch ungeklärt.

Angenommen wird:

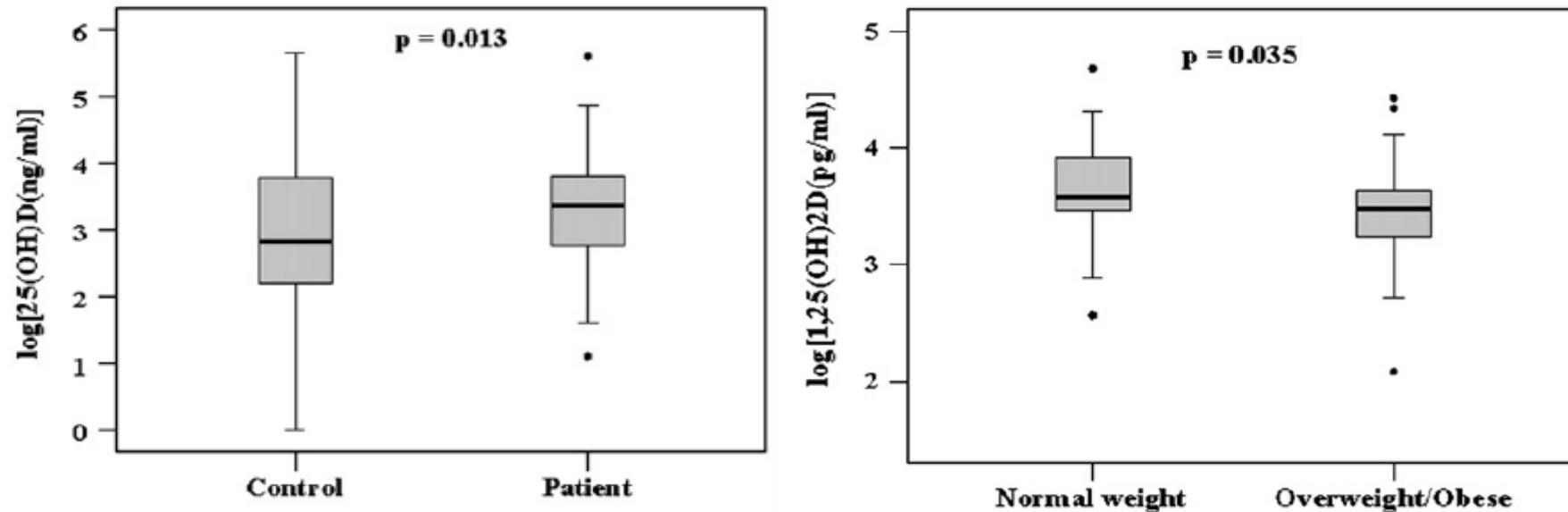
- **Eine niedrige Vitamin D-Konzentration führt zu erhöhten Parathormonkonzentrationen, die wiederum die Insulinresistenz senken.** Chiu et al., Metabolism 2000
- **Vitamin D stimuliert die Expression des Insulinrezeptors und erhöht damit die Insulinempfindlichkeit.** Maestro et al., 2003, J Steroid Biochem Mol Biol
- **Vitamin D und sein Rezeptorkomplex regulieren >300 Gene, einschliesslich der Gene, die für die Glukosemetabolismus relevant sind.** Boullion et al., Endocr Rev. 2008

Vitamin D-Konzentration bei PCOS und Adipositas

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Vitamin-D-Konzentrationen bei PCOS-Patientinnen (links) und adipösen Patientinnen (rechts) im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (Control) (n=200):



Die Datenlage ist nicht konklusiv. Auch gibt es mehrere andere Studien, die keine veränderten Vitamin D-Konzentrationen bei PCOS fanden. Kim et al., CERM; 2014

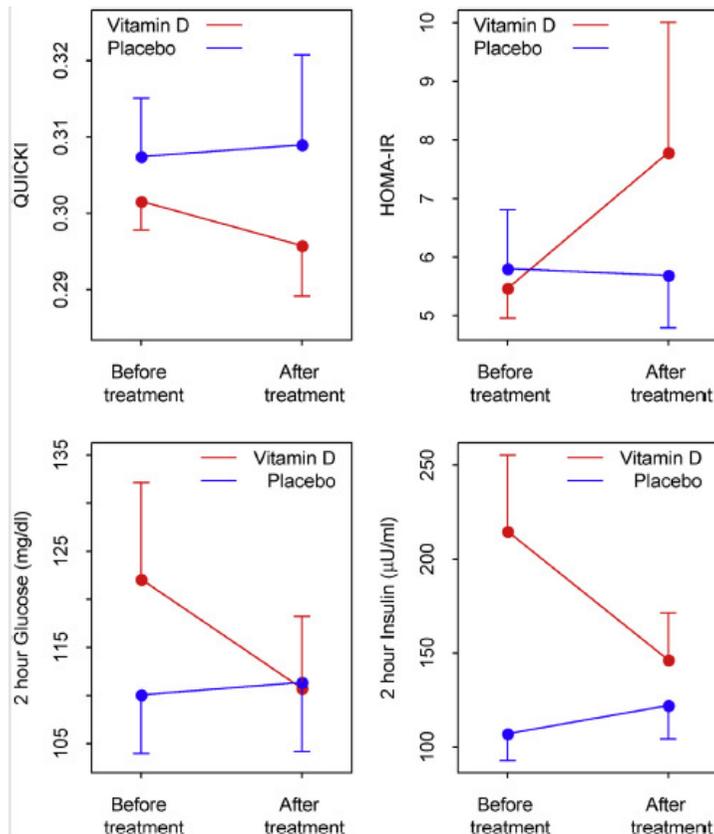
Induziert Vit. D metabolische Veränderungen?

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die hoch-dosierte Substitution mit Vitamin D über 12 Wochen mit 12.000E Vitamin D/Tag führte in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Pilotstudie (n=28) zu:



Somit: Vitamin D führt (trotz der sehr hohen Dosierung) zwar zu einer Reduktion der Glukosekonzentration (unten), nicht aber zu einer Reduktion der Insulinsensitivität (oben).

Vitamin D-Konz. vor der Behandlung: 20ng/ml, nach der Behandlung 67ng/ml

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Ob Frauen mit einem PCO-Syndrom niedrigere Vitamin D-Konzentrationen haben, ist nicht eindeutig geklärt.
- Es besteht fraglich ein Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Konzentration und der Insulinresistenz.
- Es konnte nicht sicher gezeigt werden, dass eine Vitamin-D-Substitution die metabolischen Veränderungen beim PCO-Syndrom verändert.

Unsere Empfehlung:

Eine Vitamin D-Substitution, ausschliesslich zur Behandlung des PCO-Syndroms, sollte nicht durchgeführt werden.



Menstruationsblut – eine neue Quelle für Stammzellen?

C. Simon, Spanien

«Endometriale Stammzellen» ein Marketing-Gag?

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



cryo-cell *service offerings*



Menstrual Blood Banking

- > Cord Blood & Cord Tissue New Client
- > Cord Blood & Cord Tissue Returning Client
- > Cord Blood & Cord Tissue Returning Clients
- > Multiples - New Client Enrollment
- > Multiples - Returning Client Enrollment
- > **Menstrual Blood Banking**

Banking Menstrual Stem Cells

Stem cells in menstrual blood have similar regenerative capabilities as the stem cells in umbilical cord blood and bone marrow. Cryo-Cell's patent-

pending menstrual stem cell service offers women in their reproductive years the ability to store and preserve these cells for potential use by herself or a family member free from ethical or political controversy.

Cryo-Cell is the only stem cell bank in the world that can offer women the reassurance and peace of mind that comes with this opportunity.

What are menstrual stem cells?

Stem cells in menstrual blood are highly proliferative and possess the unique ability to develop into various other types of healthy cells. During a woman's menstrual cycle, these valuable stem cells are discarded.

Cryo-Cell's menstrual stem cell banking service captures those self-renewing stem cells, processes and cryopreserves them for emerging cellular therapies that hold the promise of potentially treating life-threatening diseases.

Compare Cord Blood Banks

Premium quality, features & pricing
[Learn More](#)



Pricing & Financing

Competitive pricing and affordable financing options
[Learn More](#)



Stem Cell News

Current research on stem cells
[Learn More](#)



Get Started



Speak to a Client Service Advisor

1-800-786-7235



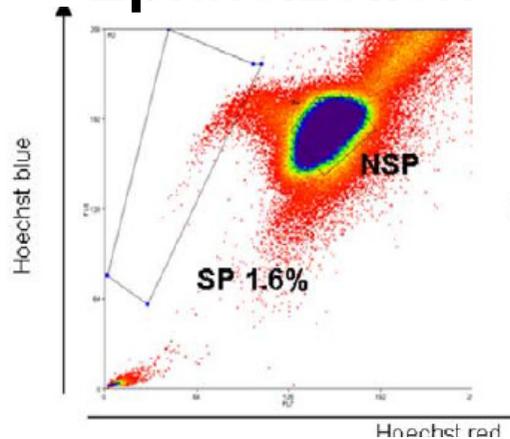
Gibt es endometriale Stammzellen wirklich?

Weltkongresse 2014

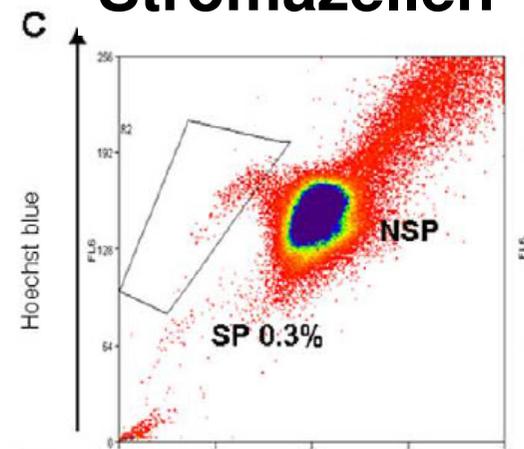
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Epithelzellen



Stromazellen



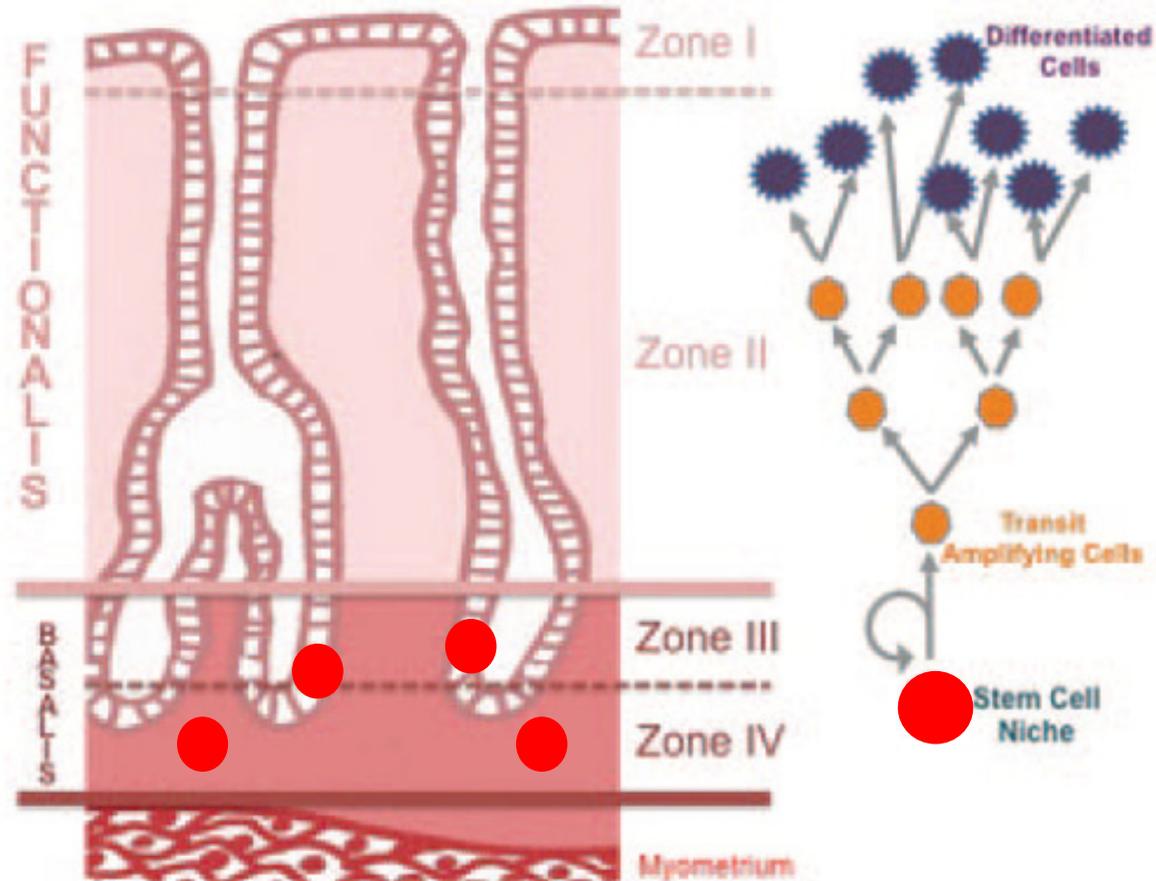
Durchflusszytometrische Analyse von endometrialem Biopsiegewebe.

Der Nachweis der zellulären Ausschleusung **des DNA-gebundenen Farbstoffes «Hoechst 33342»** spricht für die **Existenz von Stammzellen.**

Da solchen Zellen in isolierten Epithel- und Stromazellen (im Rahmen) nachgewiesen wurden, spricht dies für deren Existenz.

Wo befinden sie sich?

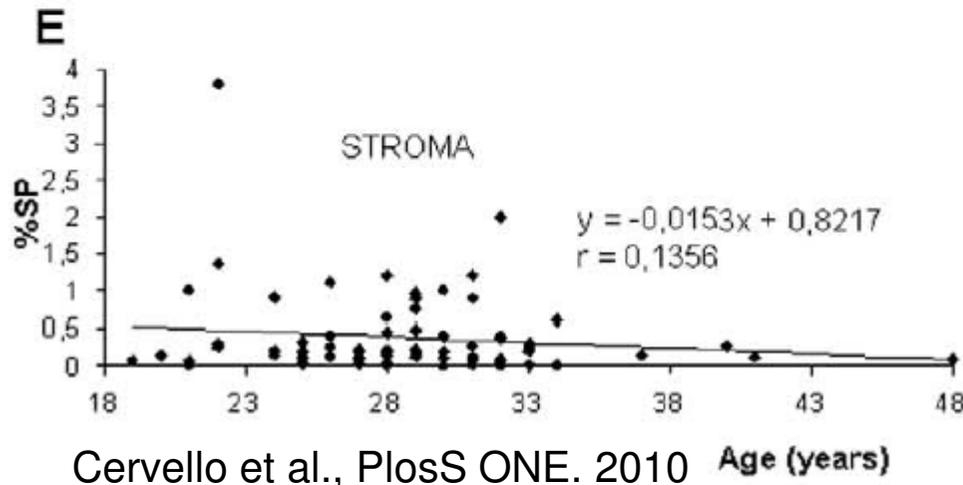
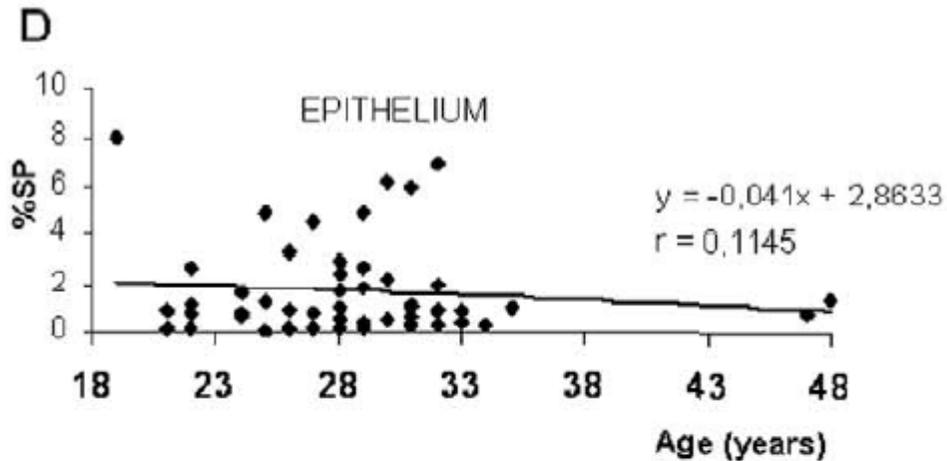
Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



● Lokalisation der Zellen

Wie viele sind es und bis wann sind sie nachweisbar?

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Cervello et al., PlosS ONE. 2010

Prozentsatz von vermuteten Stammzellen in epithelialen und stromalen Zellfraktionen.

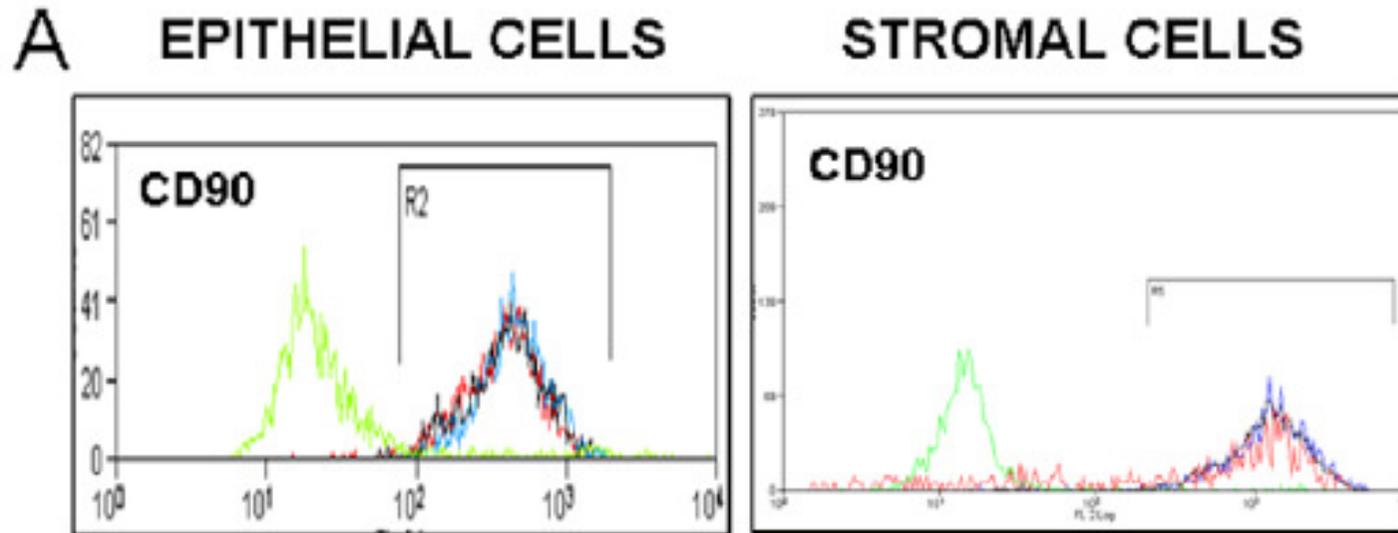
Die Konzentration scheint altersunabhängig zu sein.

Ist dies ein Grund für die Möglichkeit einer Reaktivierung vom Endometrium für Eizellspenden bei postmenopausalen Frauen?

Was genau für Zellen sind es?

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

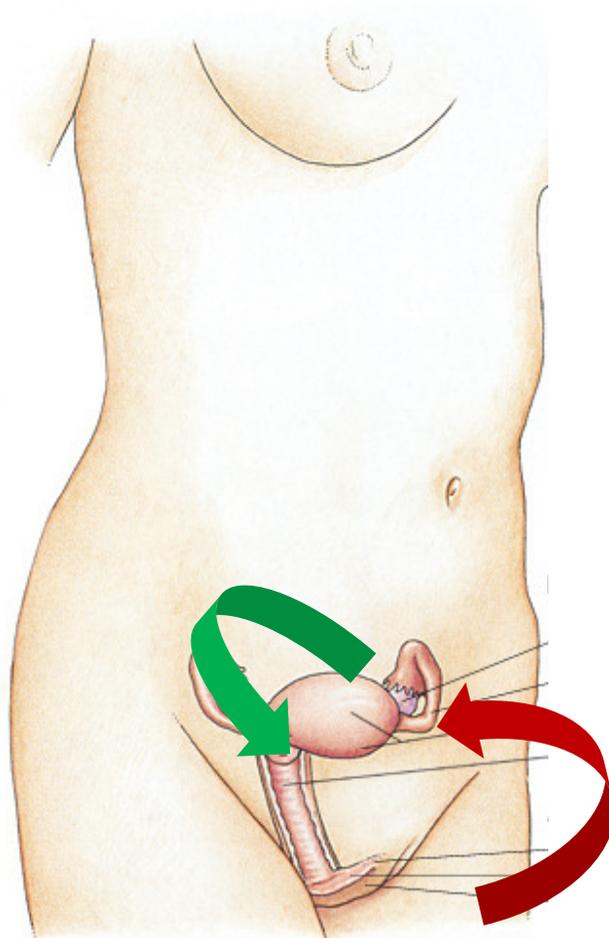


Cervello et al., PlosS ONE. 2010

Die Expression des Stammzellmarkers CD 90 (s. Markierung) spricht für einen mesenchymalen Ursprung. Mesenchymale Zellen sind multipotent, nicht aber pluripotent. (womit die initial gezeigte Werbung der Firma «cryo-cell» falsch ist)

Wo kommen die Zellen her?

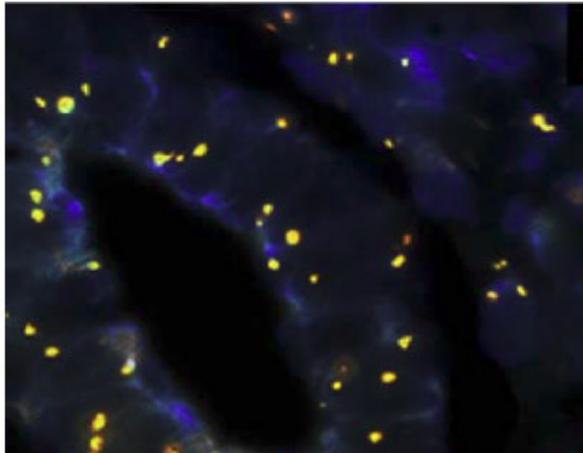
Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



... aus dem
Endometrium selbst
oder aus dem
Knochenmark?

....wahrscheinlich, aber nicht sicher, aus dem Knochenmark

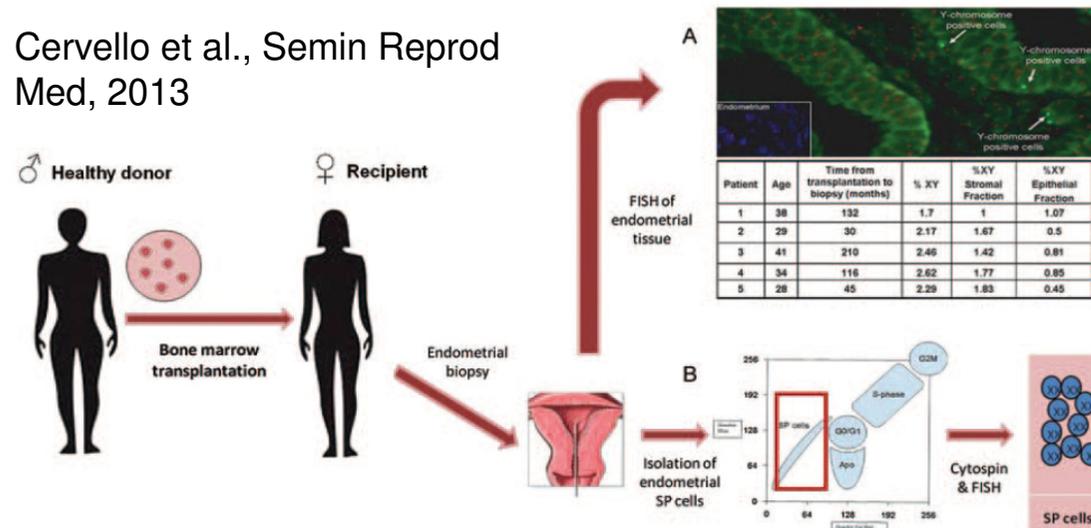
Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Ikoma et al., Am J Obstet Gynecol, 2009

Der Nachweis von XY Stammzellen (grün) in endometrialen Zellen nach einer Knochenmark-Transplantation eines männlichen Spenders spricht für einen Ursprung der Zellen aus dem Knochenmark.

Cervello et al., Semin Reprod Med, 2013



Aber: Eine weiterführende Untersuchung zeigte, dass zwar XY-Zellen im Endometrium zu finden sind, dass es sich dabei aber nicht um endometriale Stammzellen handelt.

Somit ist der Ursprung der endometrialen Stammzellen weiter ungewiss.

Wir fassen zusammen

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Das Endometrium hat Stammzellen, die wahrscheinlich, aber nicht sicher, aus dem Knochenmark stammen**
- **Es handelt sich um mesenchymale Zellen, die omnipotent, aber nicht pluripotent sind.**
- **Somit können – im Gegensatz zur gezeigten Werbung - diese Zellen nicht (wie Nabelschnurstammzellen) genutzt werden, um verschiedene Zelltypen zu generieren.**

Aber:siehe nächste Folien.....



Knochenmark-Stammzellen zur Therapie der endometrialen Atrophie/des Asherman- Syndroms?

C. Simon, Spanien

Risikofaktoren und bisherige Therapien beim Asherman-Syndrom

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Table 1 Asherman syndrome: summary of risk factors

<i>Risk factors</i>	<i>Frequency</i>	<i>References</i>
<i>Miscarriage curettage</i>	66.7% (1237/1856)	Schenker and Margalioth 1982 [5]
<i>Postpartum curettage</i>	21.5% (400/1856)	Schenker and Margalioth 1982 [5]
<i>Caesarean section</i>	2% (38/1856)	Schenker and Margalioth 1982 [5]
<i>Trophoblastic disease evacuation</i>	0.6% (11/1856)	Schenker and Margalioth 1982 [5]
<i>Mullerian duct malformation</i>	16% (7/43)	Stillman and Asarkof 1985 [11]
<i>Infection (Genital tuberculosis)</i>	4% (74/1856)	Schenker and Margalioth 1982 [5]
<i>Diagnostic curettage</i>	1.6% (30/1856)	Schenker and Margalioth 1982 [5]
<i>Abdominal myomectomy</i>	1.3% (24/1856)	Schenker and Margalioth 1982 [5]

Conforti et al., RB & E 2013

Bisherige Therapien: Synechiolyse mit der Schere, dann:

- **Zyklische E2/Gestagen-Gabe (z.B. Cyclacur®-Beginn direkt nach OP):** 1 randomisierte Studie, die in Folge ein höher aufgebautes Endometrium zeigte
- **Kupfer-IUD (nicht Mirena!):** keine randomisierte Studie
- **Foley-Katheter über 10 Tage:** keine randomisierte Studie
- **Hyaluronsäure:** Effekt in einer prospektiven Studie

Somit: Geringe Evidenz zur Wirksamkeit der Therapien

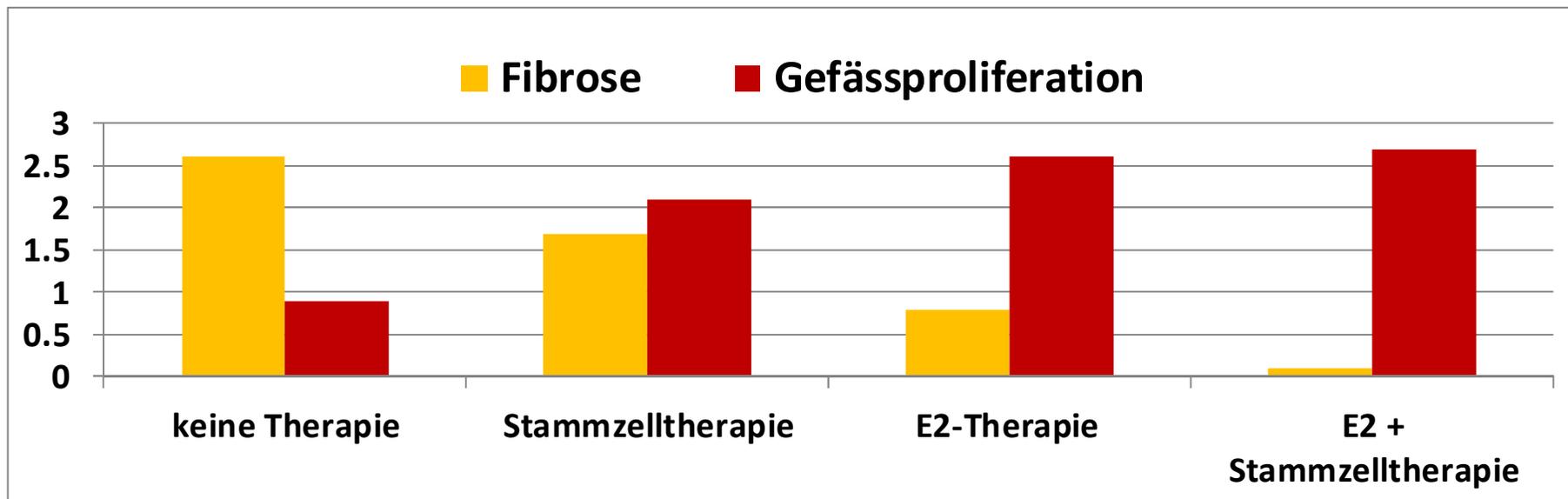
Bisherige Stammzell-Studien beim Asherman-Syndrom

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



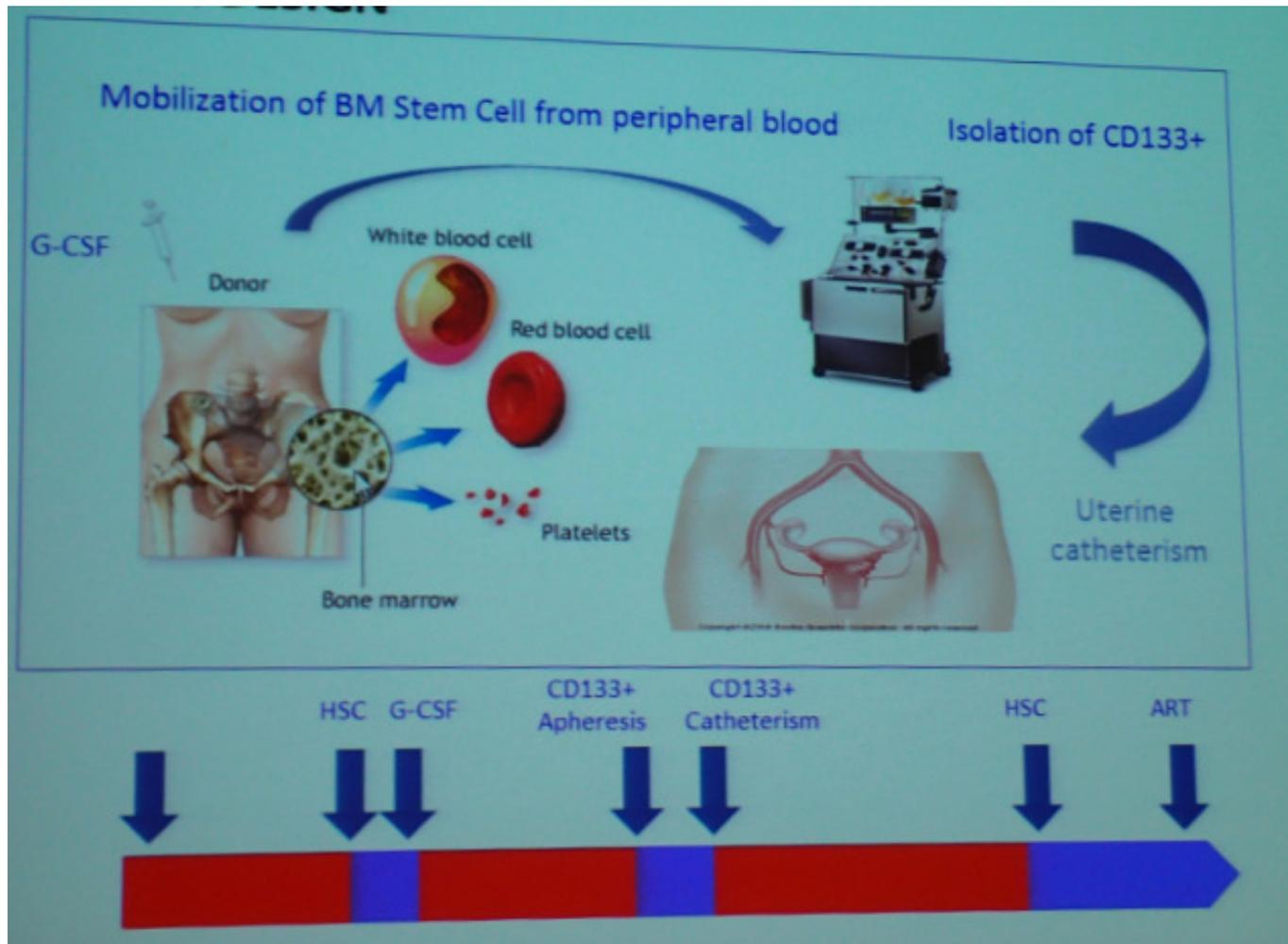
1 Frau: Bei atrophem Endometrium: Isolierung von Knochenmarkstammzellen und Instillation in das Cavum: Schwangerschaft nach IVF Nagori et al., J Hum Reprod Sci, 2011

Ratte: Unterschiedliche Behandlung von je 10 Ratten. Mesenchymale Stammzellen wurden injiziert, z.T. mit oralem E2.



Die erste systematische Human-Studie: Simon et al., Spanien

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Ergebnisse

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Laufende Studie mit 16 Frauen, 8 Frauen wurden schon behandelt.**
- **Bisherige Ergebnisse: Laut C. Simon vielversprechend, aber noch keine Schwangerschaft**

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Eine Rekolonialisierung von atrophem Endometrium mit Knochenmarkstammzellen scheint möglich zu sein.**
- **Eine erste humane „proof of principle-Studie“ mit dem Zielkriterium „Schwangerschaft“ läuft derzeit in Spanien.**
- **Bisher ist noch keine Aussage möglich, ob diese Therapie eine realistische Option darstellt.**

Unsere Empfehlung:

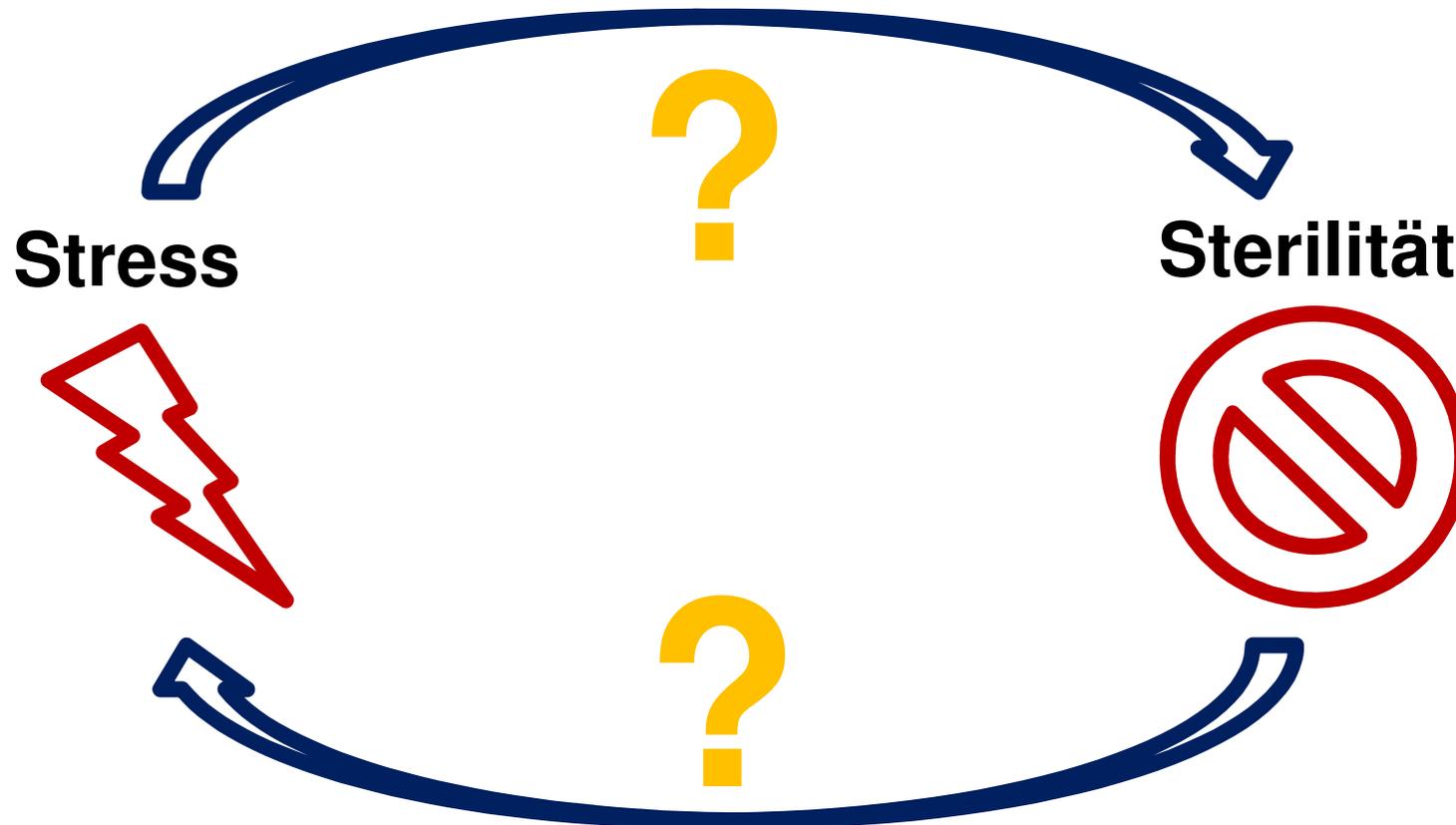
Kommen Sie zu den nächsten „Weltkongressen“ nach Olten. Wir halten Sie über den Fortgang der Studie auf dem Laufenden.



Beeinflusst Stress die Reproduktion *Berga U.S.*

Was macht was?

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

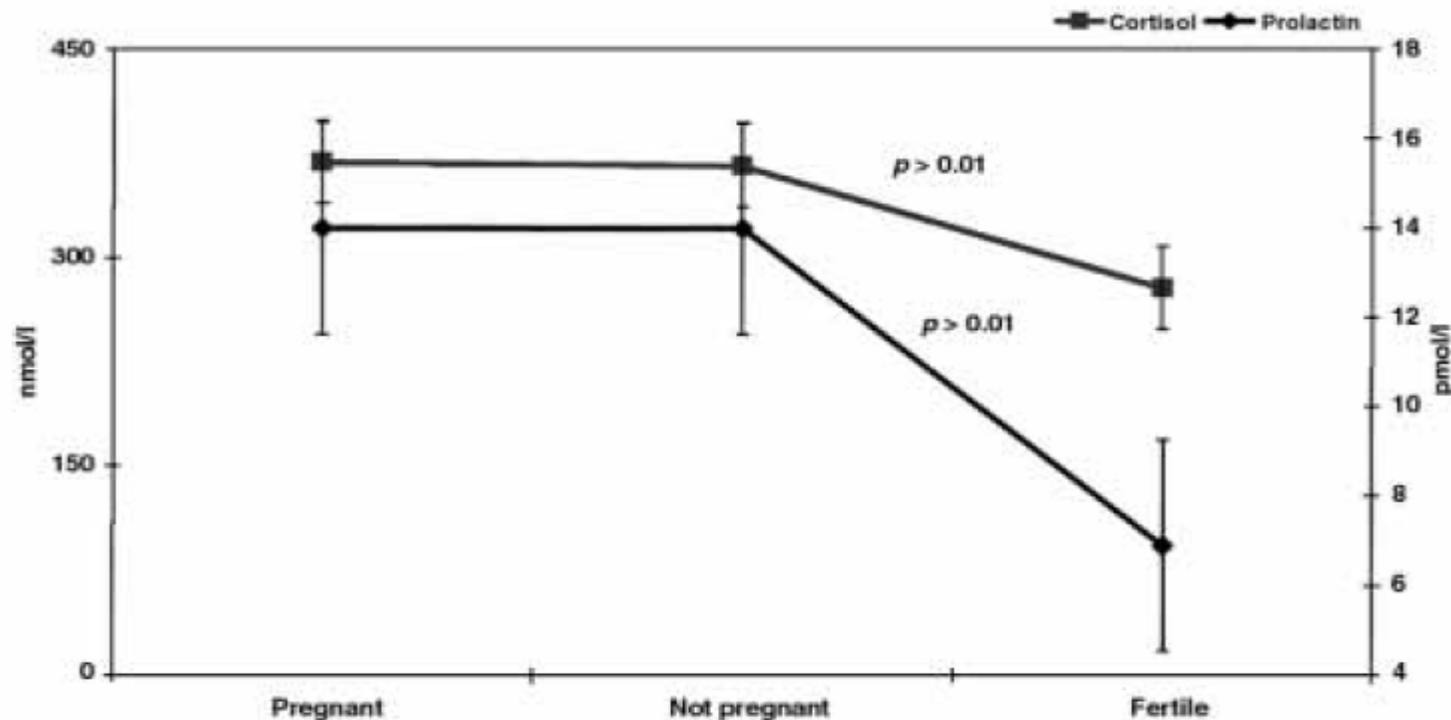


Sind Sterilitäts-Patientinnen gestresster?

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Bei sterilen Patientinnen mit einem Tubenverschluss sind die Cortisol-Serumspiegel erhöht (Cortisolspiegel im Menstruationszyklus von fertilen Kontrollen und sterilen Frauen, die später schwanger oder nicht schwanger wurden)
Csemiczky et al., Acta Obstet Gynecol Scand, 2000

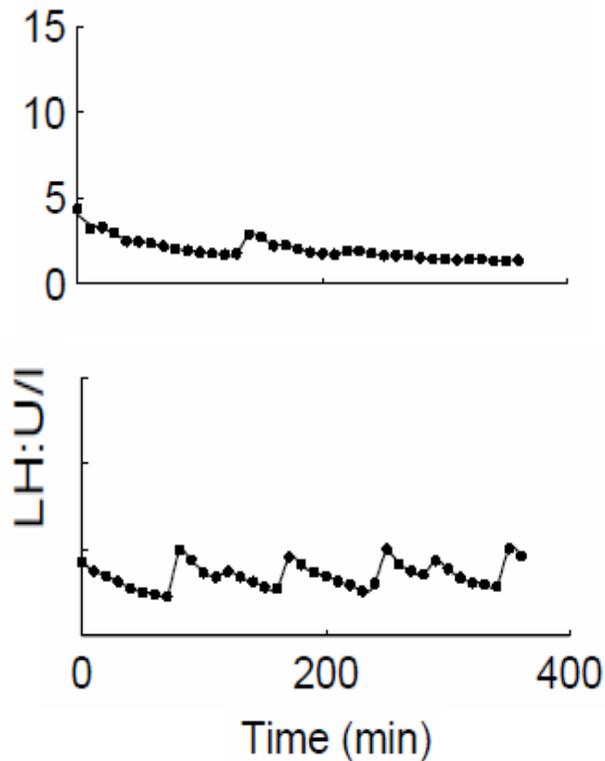


1. Ebene: Störung des hypophysären Taktgebers?

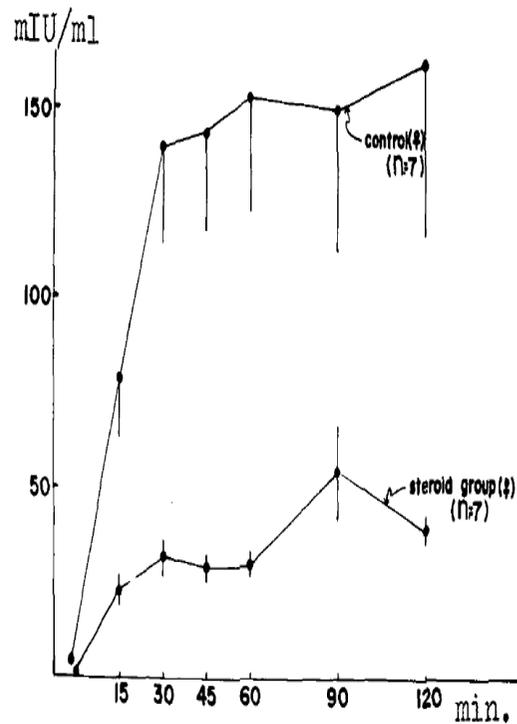
Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



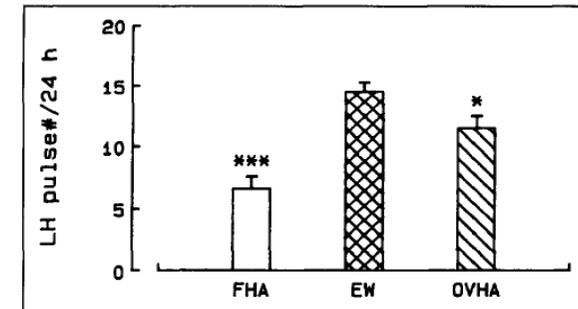
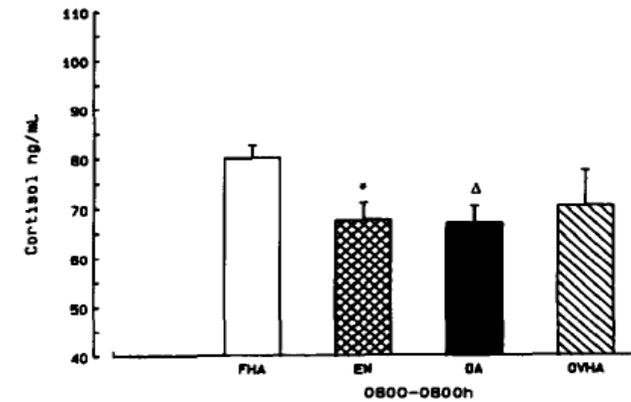
Gestörte und ungestörte pulsatile Ausschüttung der Gonadotropine



LH-RH-Test unter Prednisolon-therapie
Sakakura et al., 1975, J Clin Endocrinol Metab



Funktionelle hypothalamische Amenorrhoe (FHA, weiss): erhöhte Cortisolspiegel und erniedrigte LH-Pulsatilität.
Berga et al., 1997, Fertil Steril



2. Ebene: Störung der Implantation?

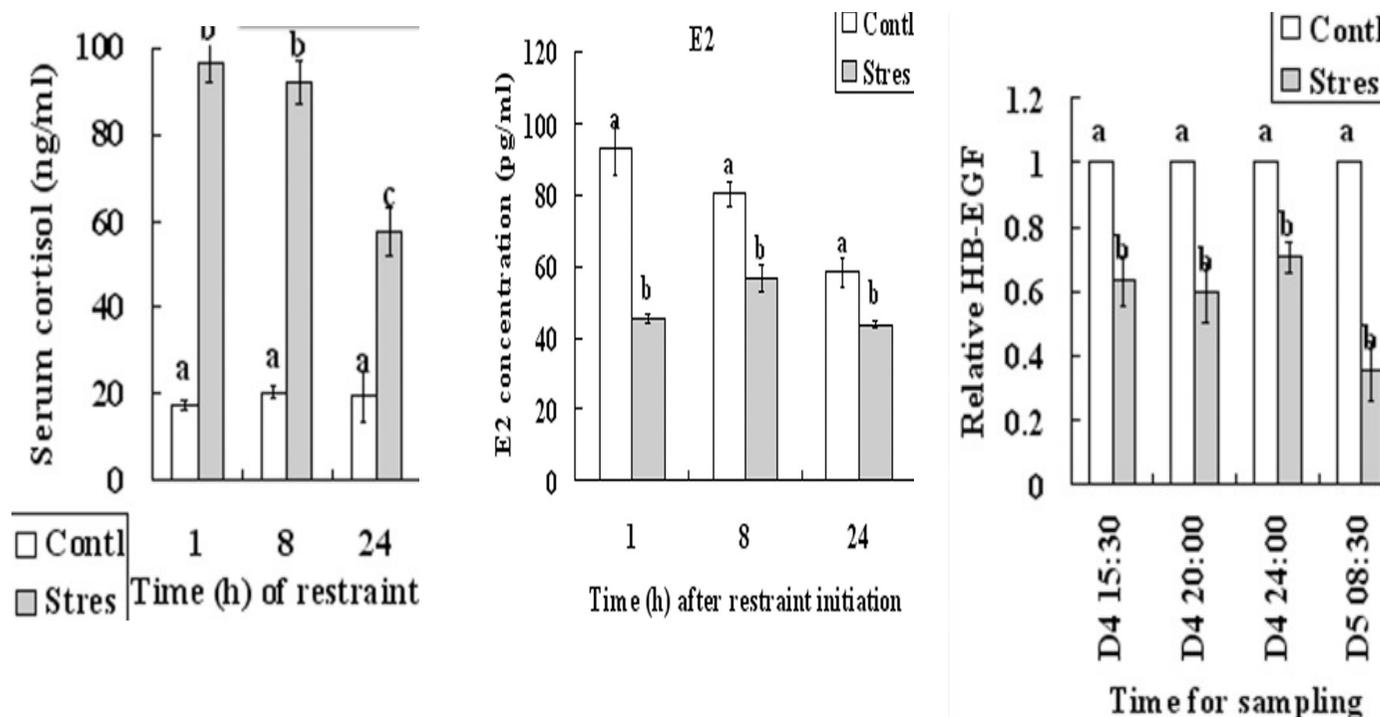
Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Maus: Beengungs-Stress führt zu hohen Cortisolspiegeln (links), niedrigen E2-Konzentrationen (2. von links), Erniedrigung des Implantationsfaktors EGF (2. von rechts) und niedrige Implantationsraten (rechts).

Li-Hua et al., 2013, PLOS ONE



	Im- plan- tation- en	Ge- schlü- pft- e Blas- to- zys- ten
Kon- trolle	100%	97%
Stress	73%	64%

1. Zusammenfassung

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Stress:

- kann zu einer Erhöhung von Cortisolspiegeln führen,
- kann den hypophysären Pulsgenerator und damit die Follikelbildung und die Steroidsynthese hemmen,
- hemmt im Mausmodell die Implantation.

Erhöht eine Stress- reduktion die Fertilität

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Psychotherapien reduzieren bei sterilen Frauen die Gefühle von Anspannung/Angst («anxiety»). Ein Effekt auf die IVF-Erfolgsrate konnte jedoch (evtl. auch methodisch bedingt?) nicht nachgewiesen werden.

(Metaanalyse: Liz & Strauss et al., 2005):

Reduktion der Abortrate bei idiopathischen Aborten durch Tender loving care von ca. 68% auf ca. 26%.

(Stray Pederson et al., 1984, Am J Obstet Gynecol; Lidell et al., 1991, Aust N Z J, Obstet Gynecol; Clifford et al., 1997, Hum Reprod)

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Es gibt Human-Studien und Tierexperimente, die einen Einfluss von Stress auf die Fertilität vermuten lassen.**
- **Es gibt jedoch keine Studien, die eine Erhöhung der IVF-Erfolgsrate durch stressreduzierende Massnahmen (Psychotherapie) aufgezeigt haben.**
- **Somit: Die Evidenz ist unzureichend, um bei allen Kinderwunschpatientinnen eine stressreduzierende Therapie mit dem Zweck der Fertilitätsverbesserung zu empfehlen.**
- **Stressreduzierende Massnahmen reduzieren aber die Anspannung/Angst, so dass diese bei einer erheblichen psychosozialen Belastung durch die Sterilität oder durch die Kinderwunschtherapie erwägenswert sind.**



Das hypothalamische Hormon Neurokinin B (NKB): Ein neues Zielprotein bei der Behandlung postmenopausaler Hitzewallungen?

Comninos et al., Grossbritannien



- **Randomisierte, plazebokontrollierte cross over Doppelblindstudie**
- **10 Frauen erhielten Neurokinin B oder ein Plazebo, anschliessend das jeweilig andere Präparat**
Zielkriterien: Hauttemperatur, Pulsrate, Hormonparameter, «Hitzewallungen»



- **Neurokinin B (NKB) führte bei 8 von 10 Frauen zu Hitzewallungen**
- **Mittlere Dauer der Hitzewallungen 3.7 ± 0.6 Minuten**
- **Die Hormonparameter (FSH, LH, E2) wurden nicht bei der Hitzewallung verändert**

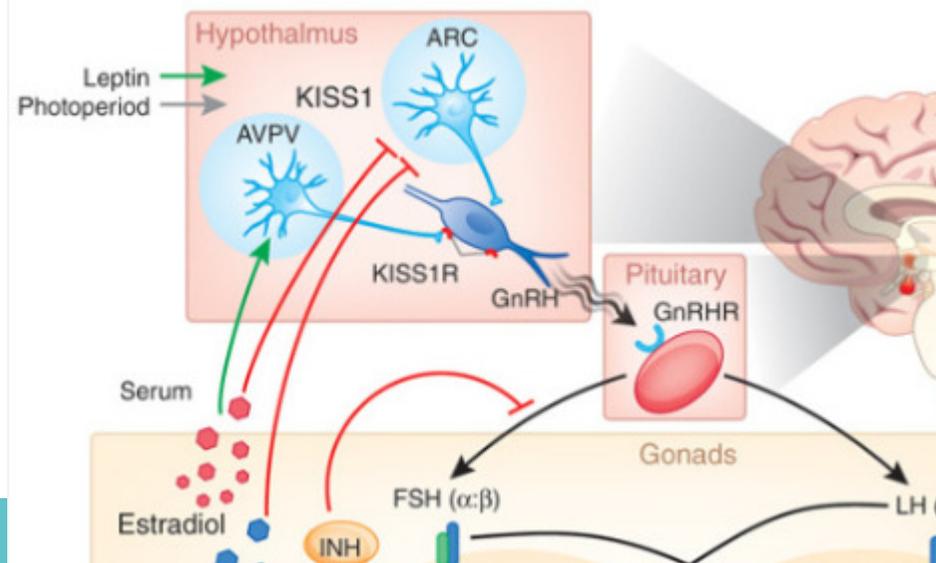
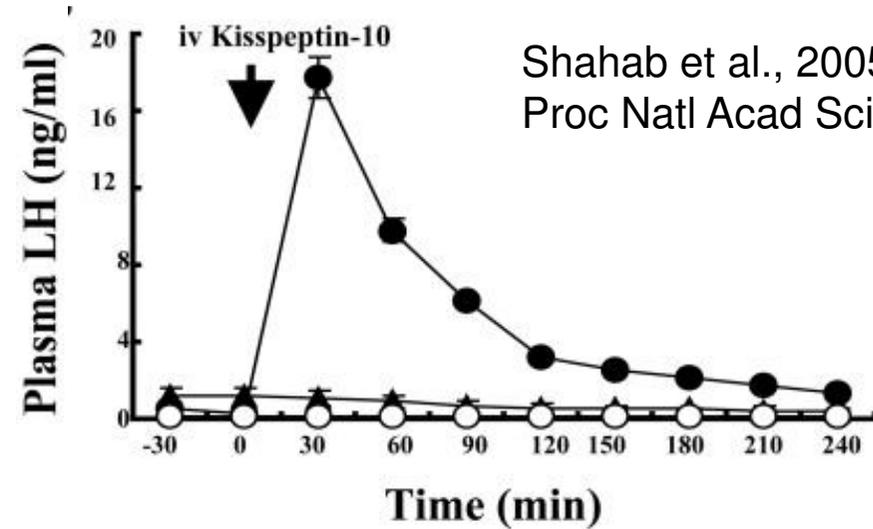
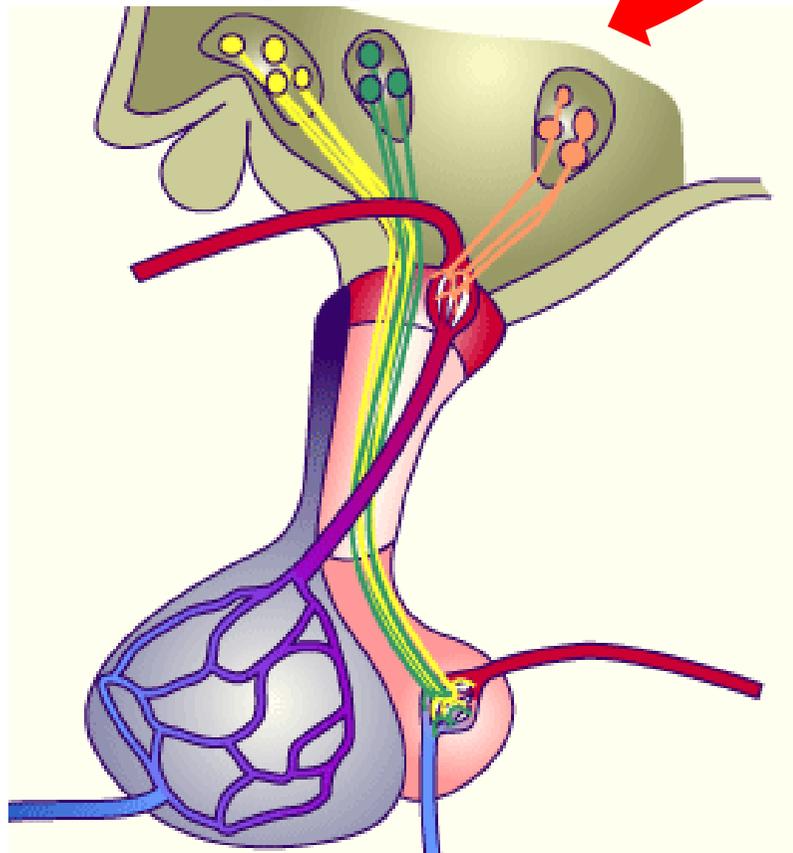
Hintergrund (vgl. 2013)

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Kiss-
peptin**



Hintergrund

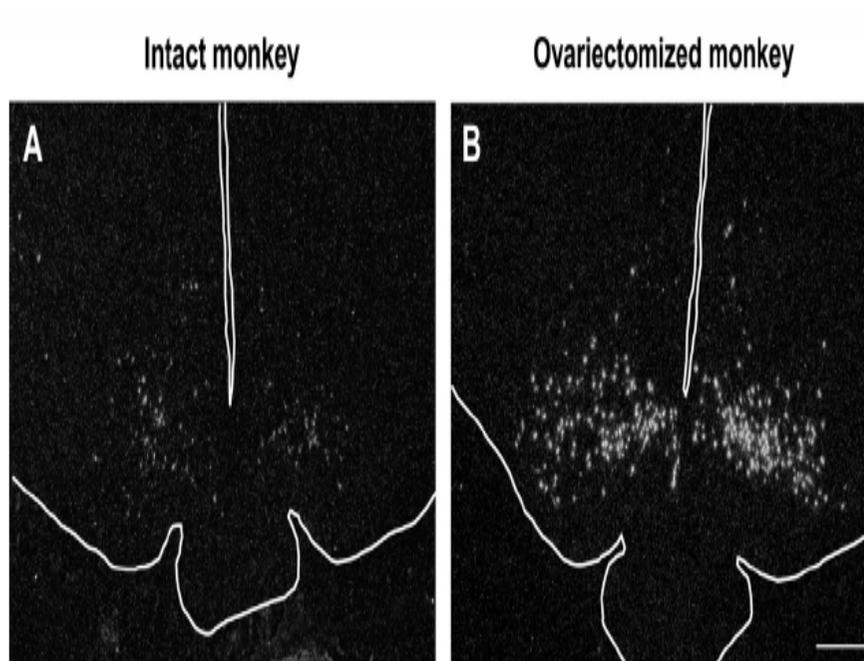
Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

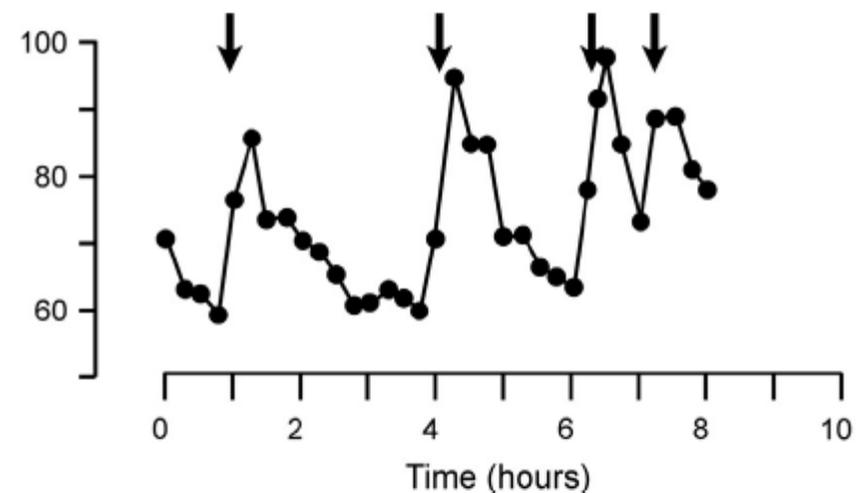


Der E2-Entzug führt zur Synthese von NKB im N. supraarcuatus

Hitzewallungen erfolgen zeitgleich mit einem Anstieg von LH



Serum-LH



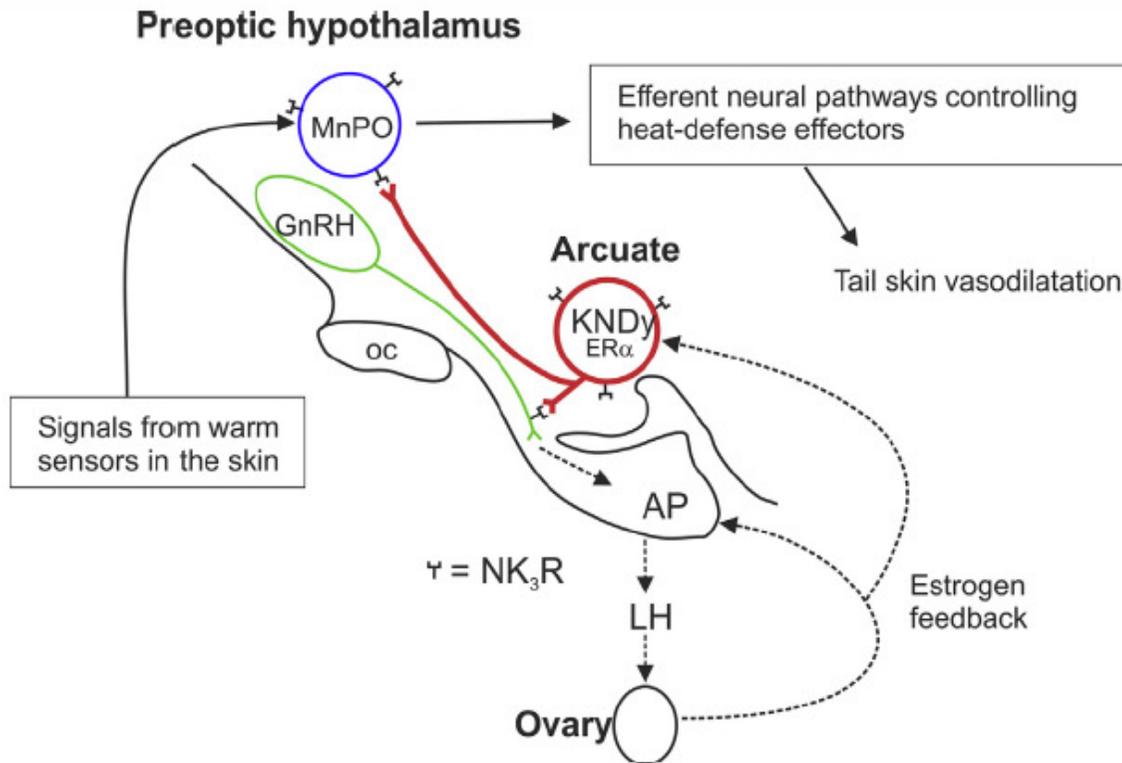
Und: Die Gabe von Kisspeptin induziert einen LH-Anstieg

Wie passt das zusammen?

Hintergrund

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



KNDy: Kisspeptin/Neurokinin B und Dysmorphin Neuronen-Komplex, lokalisiert im Nucleus supraarcuatus des Hypothalamus

MnPO: median preoptic nucleus

Arcuatus: Nucleus supraarcuatus

Rance et al., Frontiers in Neuroendocrinol, 2013



- **Eine Aktivierung des Neuronenkomplexes (bestehend aus Kisspeptin und Neurokinin B) im N. supraarcuatus im Hypothalamus, stimuliert zeitgleich**
 - **den hypothalamischen GnRH-Pulsgenerator und somit die LH-Freisetzung**
 - **den hypothalamischen Thermoregulator**
- **Die Aktivierung erfolgt durch einen E2-Abfall**
- **Die i.V. Gabe von Kisspeptin führt zur Freisetzung von LH, nicht aber zu Hitzewallungen**
- **Die Gabe von Neurokinin B führt zu Hitzewallungen, nicht aber zur Freisetzung von LH**

Neurokinin-Hemmer, ein mögliches Therapeutikum gegen Hitzewallungen?

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Vielen Dank

ISGE 2014 Florenz, Italien

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



 INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Petra Stute

u^b

^b
UNIVERSITÄT
BERN

Klinik



Die Themen

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1. The Kronos Early Estrogen Prevention Study
(KEEPS)**
- 2. Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol
(ELITE)**
- 3. Dysfunctional uterine bleeding**



The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS):



Do the findings inform clinical practice?

JoAnn E. Manson, M.D. Dr.PH. NCMP

Harvard Medical School



Timing Hypothese

Bei einer Menopausalen Hormontherapie (MHT)-

Start < 60. LJ bzw.

innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause

ist ein günstiger Effekt auf das Herz (und

Kognition)

zu erwarten.

Studie (I)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



N = 727 Frauen im Alter von 42 – 59 Jahren

(Durchschnittsalter 52.7, max. 3 Jahre postmenopausal)

Studiendauer = 48 Monate

Multicenter doppel-blinde placebo-kontrollierte RCT

Behandlungsarme:

- **Oral konjugierte equine Estrogene (o-CEE) 0,45 mg/d**
- **Transdermales Estradiol (t-E2) 50 µg/d**
- **Placebo**

(Die aktiven Behandlungsarme erhielten zyklisch mikronisiertes Progesteron, 200 mg/d x 12 Tage/Monat)

Studie (II)

Primäre Endpunkte

- Fortschreiten einer Arteriosklerose bestimmt durch Intima-Media-Dickenmessung (IMT) der Carotis
- Entwicklung/Progression der Kalzifikation der Koronararterien (CAC)

Sekundäre Endpunkte

- KHK Risikofaktoren/Biomarker (Blutdruck, Lipide, HOMA-Insulinresistenz)
- **Kognition und Stimmung/Depression** (Zusatzstudie)
- Vasomotorische Symptome, **Sexualfunktion**, QOL
- Knochenmineraldichte
- Mammographische Brustdichte/Brustbefunde (Zusatzstudie)

Ergebnisse (I)

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



KEEPS Cognitive and Affective Study (KEEPS Cog)

- Kognitive Testbatterie: Baseline, 18, 36 (Estrogen mono therapy, ET) und 48 (Estrogen-progestin therapy, EPT) Monate

Fragestellungen *Wharton W et al., Brain Research 1514 (2013):*

- (unmittelbarer und langfristiger) kognitiver Nutzen/Risiko einer HT während des kritischen Zeitfensters
- Kognitive Unterschiede in Abhängigkeit vom MHT-Applikationstyp, Östrogentyp, ET vs. EPT
- Definition der besten psychometrischen Marker zur Beurteilung des Einflusses von Östrogenen auf die Kognition

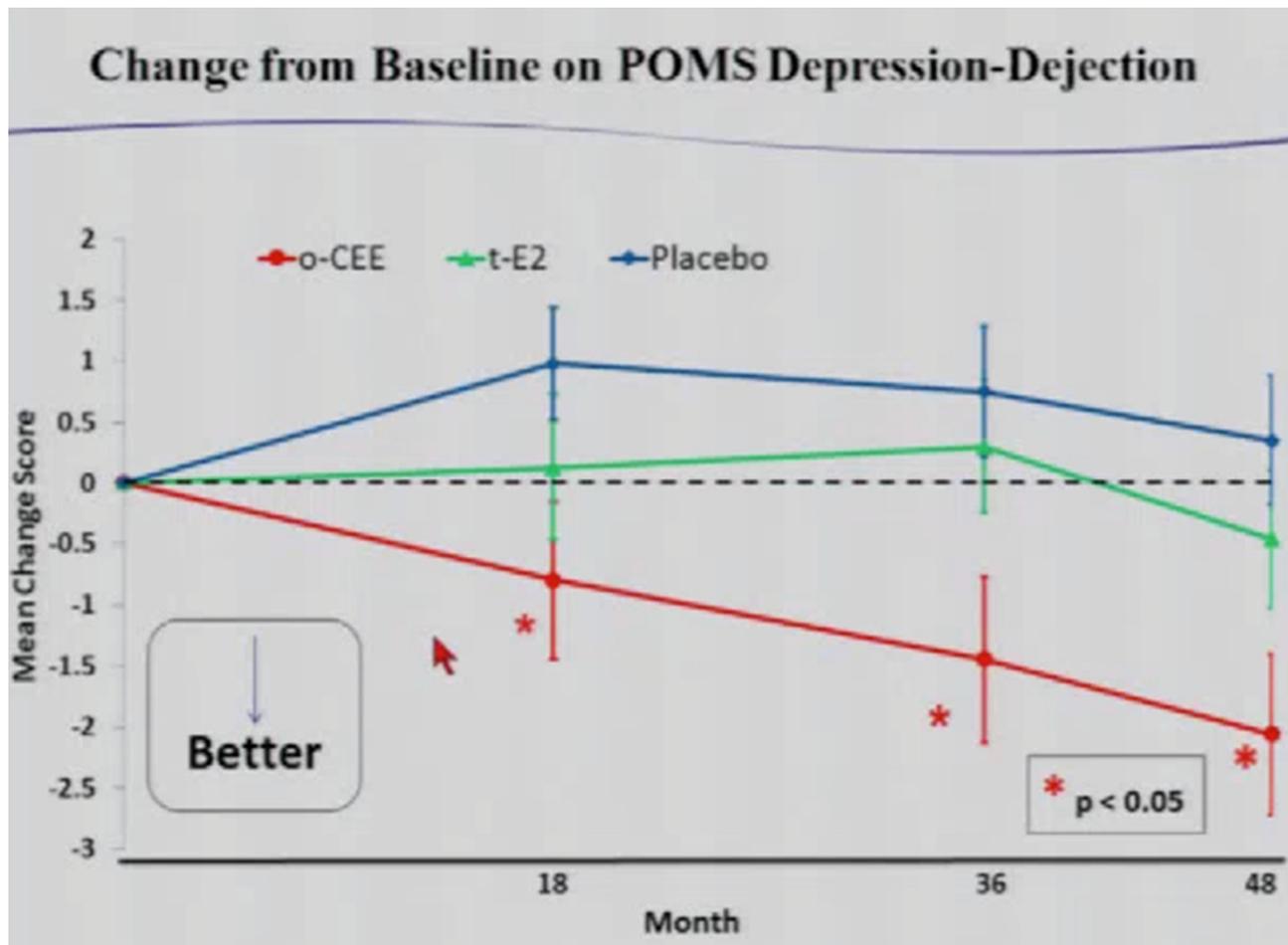
Erste Ergebnisse: 4-jährige MHT ohne Einfluss auf Kognition im Vergleich zur Baseline.

Ergebnisse (II)

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Profile of Mood States (POMS): Depression



**Orale konjugierte
equine Östrogene
(o-CEE)
besser
als
Transdermales
Estradiol (t-E2)
und Plazebo**

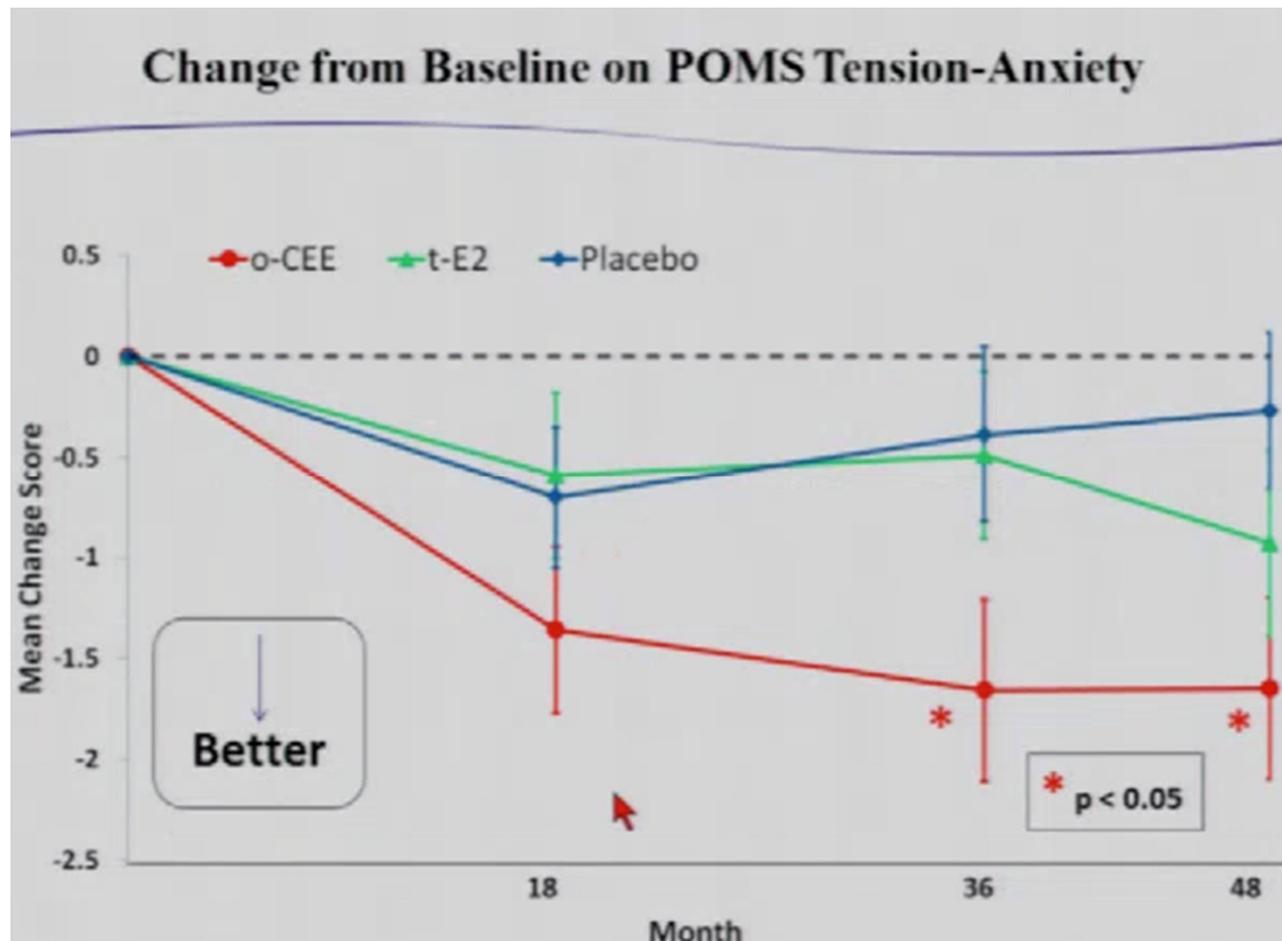
Ergebnisse (III)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Profile of Mood States (POMS): Angst



**Orale konjugierte
equine Östrogene
(o-CEE)**

besser

als

**Transdermales
Estradiol (t-E2)
und Plazebo**

Ergebnisse (VI)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Female Sexual Function Index (FSFI)

Lubrifikation und Schmerzen:

- orale konjugierte equine Östrogene (o-CEE)
und transdermales Estradiol (t-E2) besser als Plazebo
- t-E2 etwas besser als o-CEE

•Libido, Erregung und Orgasmus:

t-E2 besser als Plazebo + o-CEE

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Frauen in der frühen Postmenopause, die sequentiell mit Östrogenen und Progesteron über 4 Jahre behandelt werden:

- Kein Einfluss auf Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)
- Kein Einfluss auf Koronarkalk (CAC)
- Kein signifikanter Anstieg von schweren unerwünschten Ereignissen

Harman SM et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med. July 29, 2014.

- Kein Einfluss auf Kognition
- Orale konjugierte equine Östrogene (o-CEE) verbessern Affekt
- Transdermales Estradiol (t-E2) günstiger für sexuelle Funktion



Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)



Howard H Hodis, M.D.

Professor of Cardiology

Professor of Medicine and Preventive Medicine

University of Southern California



Timing Hypothese

Bei einem Menopausale Hormontherapie-Start < 60.

Lebensjahr bzw.

innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause

ist ein günstiger Effekt auf das Herz

zu erwarten.

Studie

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 643 postmenopausale gesunde Frauen (keine KHK, Diabetes)
- 2 x 2 doppel-blinde, Plazebo-kontrollierte RCT 5 Jahre
 - < 6 YSM und ≥ 10 YSM*
 - oral E2 1 mg vs. Plazebo
 - oral E2 1 mg + vaginal Progesteron (seq.) vs. Plazebo/Plazebo
- **Primärer Endpunkt:** CIMT (Carotis-Intima-Media-Dicke)-Progression
- **Sekundäre Endpunkte:** Kognition, Koronarkalk (CAC) etc.

* YSM = years since menopause

Ergebnisse (I)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Baseline Charakteristika

Merkmals	< 6 YSM (n=271)	≥ 10 YSM (n=372)	P-Wert
Jahre seit Menopause	3.5 Jahre	14.3 Jahre	<.001
Alter	55.4 Jahre	65.4 Jahre	<.001
Raucher	11%	11%	n.s.
Natürliche Menopause	96.7%	83.9%	<.001
Hitzewallungen	71.2%	48.5%	<.001
BMI	27.2	27.4	n.s.
CIMT	0.747 mm	0.787 mm	<.001

* YSM = years since menopause CIMT = Carotis Intima Media Dicke

Ergebnisse (II)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Korrelation der Baseline (BL=vor Behandlungsbeginn)- Charakteristika mit

Baseline-Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)

- sign. positiv mit BMI und syst./diast. Blutdruck (alle)
- sign. positiv mit chirurgischer Menopause (nur < 6 YSM)
- sign. negativ mit E2-Serumkonzentration (nur < 6 YSM)

Korrelation der BL-Serumhormone mit BL-Kognition global

- sign. positiv mit Progesteron i.S. (nur < 6 YSM)
- keine mit E2, E1 und freies Testosteron i.S.

Ergebnisse (II)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Metabolische Parameter

Merkmal	< 6 Jahre seit Menopause		P-Wert	≥ 10 Jahre seit Menopause		P-Wert	P-Wert Interaktion
	Plazebo	HT		Plazebo	HT		
LDL	- 9.6	-18.7	.001	-11.1	-16.7	.02	.35
HDL	3.9	6.0	.02	3.3	6.1	.001	.56
TG	2.9	8.3	.09	-5.2	1.7	.05	.75
BZ	-3.5	-6.0	.02	-2.6	-4.5	.01	.67
Syst. BD	-2.7	-2.9	.86	-0.06	-2.4	.03	.21
Gewicht	0.8	-0.01	.44	-0.4	-1.3	.24	.92

* YSM = years since menopause

präsentiert bei IMS 5/2014 in Cancun

Ergebnisse (III)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Progression der Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)

Stratum Menopause	CIMT Rate* Estradiol (n=297)	CIMR Rate* Plazebo (n=299)	P-Wert Gruppenver gleich	P-Wert Interaktion
				0.007
< 6 YSM	0.0044 mm	0.0078 mm	0.0079	
≥ 10 YSM	0.0100 mm	0.0088 mm	0.29	
P-Wert	< 0.0001	0.40		

*adjustiert für folgende Baseline-Faktoren:
CIMT (0.75, >0.75 mm) und HE Status (ja/nein)

* YSM = years since menopause

präsentiert bei IMS 5/2014 in Cancun

Ergebnisse (V)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Schwere unerwünschte Ereignisse

Kein Unterschied zwischen Menopausaler Hormontherapie

(MHT) und Plazebo, egal ob < 6 oder ≥ 10 Jahre seit

Menopause bei Studienstart

während 5-jährigem Follow-up

- Herzinfarkt, instabile Angina, Koronarstenteinlage
- Transiente ischämische Attacke
- Venöse Thromboembolie
- Karzinome

präsentiert bei IMS 5/2014 in Cancun

- Mortalität

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Die geringere CIMT-Progression in der „< 6 YSM MHT-Gruppe“ und der fehlende Einfluss einer MHT auf die CIMT-Progression in der „≥ 10 YSM MHT-Gruppe“ **bestätigt** die Hypothese des „**window of opportunity**“.
- Unabhängig vom Alter bei MHT-Start ist eine 5-jährige MHT nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Malignomen verbunden.

* YSM = years since menopause MHT = Menopausale Hormontherapie

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Das bedeutet konkret

- Der MHT-Start in der frühen Menopause gesunder (!) Frauen ist höchstwahrscheinlich protektiv = Prävention Herzinfarkt.
- Ein MHT-Start mit **oralem** niedrig-dosiertem E2 (1 mg) und sequentiell vaginalem Progesteron ist selbst bei gesunden (!) Frauen > 60 Jahren nicht mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko verbunden.
- Eine 5-jährige MHT ist bei gesunden (!) Frauen nicht mit erhöhten kardiovaskulären und Malignom-Risiken verbunden.

the abandonment of long used, ill-defined, and confusing English language terms.
The term DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING should also be discarded.

Dysfunctional uterine bleeding: The treatments



Prof. Constantino di Carlo

Universitaria “Federico II” Neapel, Italien

Semin Reprod Med. 2011 Sep;29(5):383-90. doi: 10.1055/s-0031-1287662. Epub 2011 Nov 7.

The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding.

Fraser IS¹, Critchley HO, Broder M, Munro MG.



PALM-COEN Klassifikation der abnormen uterinen Blutung (AUB) während der reproduktiven Lebensphase

- Polyp (AUB-P)
- Adenomyosis (AUB-A)
- Leiomyom (AUB-L)
- Malignom und (atypische) Hyperplasie (AUB-M)
- Koagulopathie (AUB-C = Coagulopathy)
- Ovulationsstörung (AUB-O)
- Endometriumpathologie (AUB-E)
- Iatrogen (AUB-I)
- Nicht-klassifiziert (AUB-N)

Munro et al., Am J Obstet Gynecol 2012

Hintergrund

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Akute Blutung**

Episode starker Blutung, die einer unmittelbaren Intervention bedarf.

stark = ein/-e Blut durchtränkter Tampon bzw. grosse Vorlage pro 1-2 Stunden über einen Zeitraum ≥ 2 Stunden, ggf. hämodynamische Instabilität

- **Chronische Blutung**

Pathologisches Blutungsmuster (Frequenz, Zeitpunkt des Auftretens und/oder Volumen) in den meisten Zyklen während der letzten 6 Monate.

Munro MG et al., 2011

Abnorme uterine Blutung (AUB)

Akute AUB

Chronische AUB

hämodynamisch
instabil

hämodynamisch
stabil

I° Ziel: Blutstillung
II° Ziel: Prävention
Akute-AUB-Rezidiv
Chronische AUB

I° Ziel: Prävention
Chronische-AUB-Rezidiv
II° Ziel: Endometriumsicherheit,
Kinderwunsch,
Anämieprävention etc.



Therapieansätze der akuter AUB bei nicht-schwangeren hämodynamisch stabilen Frauen

- **Sequentielle Östrogen-Gestagen-Therapie** (Blutungsstopp nach 10 Std.)
 - Orale Östrogene: 2-4 x 4 mg Estradiol/Tag über 1-2 Tage, dann 1 x 4 mg Estradiol/Tag
 - nach max. 25 Tage zus. Medroxyprogesteronazetat (MPA) 1x10 mg oral/Tag über 10 Tage
- **Kombinierte orale Kontrazeptiva** (Blutungsstopp nach ca. 48 Stunden)
 - 1. Tag: 5 Tab. / 2. Tag: 4 Tab. / 3. Tag: 3 Tab. / 4. Tag: 2 Tab. / ab 5. Tag: 1 Tab.
 - bei moderater Blutung Start mit Therapieregime „3. Tag“
- **Orale Gestagene** (Blutungsstopp nach ca. 72 Std.)
 - Medroxyprogesteronazetat (MPA): 2x10–20 mg oral pro Tag über mind. 10 Tage
 - Norethisteron (NET): 1–2x5 mg oral pro Tag über mind. 10 Tage
- **Antifibrinolytikum** (Blutungsstopp nach ca. 2-3 Stunden)
 - Tranexamsäure 3–4x1–1,5 g oral pro Tag

Ergebnisse

Weltkongresse 2014

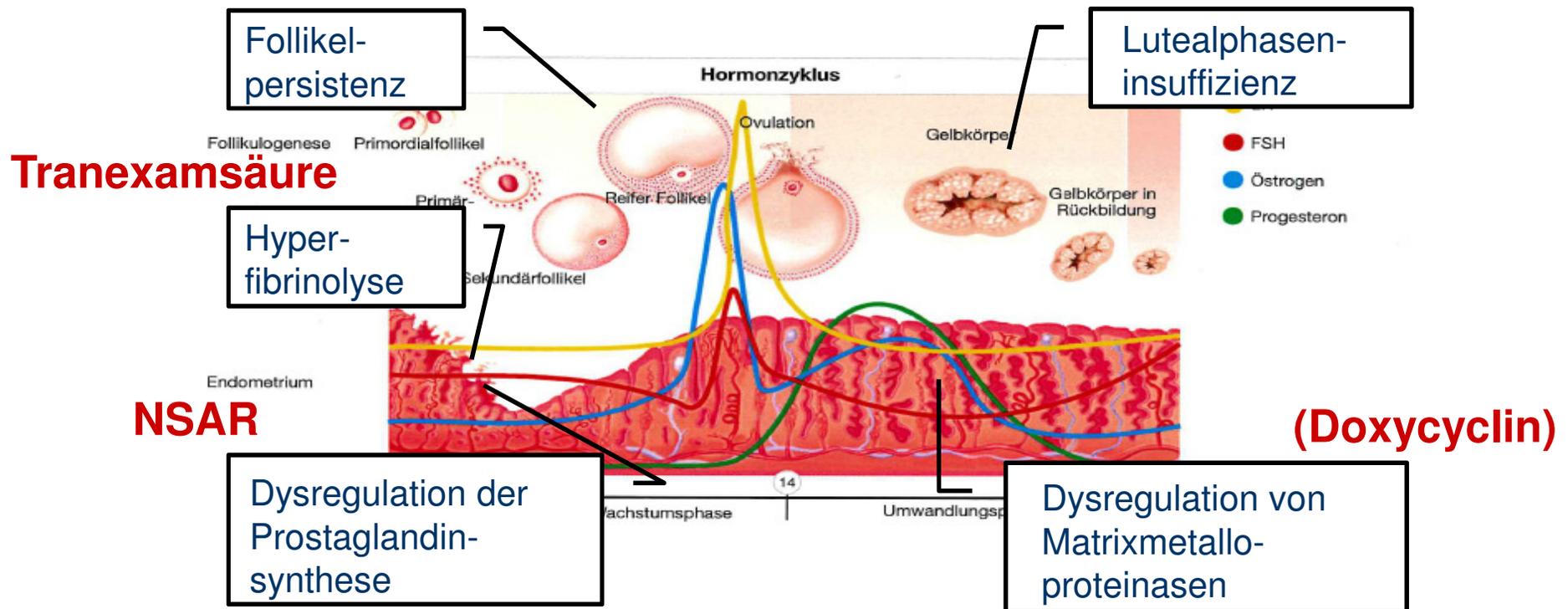
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Therapieansätze der chronischen AUB bei nicht-schwangeren Frauen im fertilen Alter, die nicht auf eine organische Ursache oder Systemerkrankung zurückzuführen ist.

Gestagene

Gestagene



Ergebnisse (II)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Chronische AUB – abnormes Blutvolumen

(ehem. Hypermenorrhoe und/oder Menorrhagie)

1. Medikamentöse Therapie – First line

- Kombinierte hormonale Kontrazeption (COC)

(COC à 30-35 µg Ethinylestradiol, klassisch 21/7 o Langzyklus 3-4 x 21/7)

(Reduktion des Blutverlustes um 40%) *Farquhar et al., 2009*

- Hormonspirale

(Reduktion des Blutverlustes um 75-95%) *Lethaby et al., 2005*

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 1.–5. Zyklustag bzw. Blutungsende

(Reduktion des Blutverlustes um 20-40%) *Lethaby et al., 2007*

- z.B. Ibuprofen 3 x 400 mg/Tag

Ergebnisse (III)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Chronische AUB – abnormes Blutvolumen

(ehem. Hypermenorrhoe und/oder Menorrhagie)

2. Medikamentöse Therapie – Second line

- Tranexamsäure (Cyklokapron®) 3-4 x 1.0-1.5 g/Tag 1.-5. Zyklustag

(Reduktion des Blutverlustes um 35-60%) *Lethaby et al., 2000, Lumsden et al., 2011*

- Orale Gestagene 15.-26. Zyklustag oder

1.-12. Tag des Kalendermonats (nur bei Anovulation sinnvoll) *Lethaby et al., 2008*

- Medroxyprogesteronazetat: 5-10 mg/Tag, Norethisteron: 1–2 x 5 mg/Tag
- Dydrogesteron 1-2 x 10 mg/Tag, Mikronisiertes Progesteron 200-300 mg/Tag

- GnRHa + "add back" Hormontherapie

- Triptorelin 3,75 mg/Monat, Goserelin 3,6 mg/Monat
- Leuprorelin 3,57 mg/Monat oder 10,72 mg/Quartal



Chronische AUB – Störung der Menstruationsfrequenz

(ehem. Oligo- und Polymenorrhoe)

- Ovulatorische Oligomenorrhoe: keine Therapie erforderlich

(Ausnahme: Kinderwunsch)

- Ovulatorische Polymenorrhoe: keine Therapie erforderlich

(Ausnahme: Anämie, Beeinträchtigung der Lebensqualität)

- Anovulatorische Oligo- und Polymenorrhoe:

- Orale Gestagene: 15.-26. Zyklustag

Medroxyprogesteronazetat: 5-10 mg/Tag, Norethiosteron: 1–2 x 5 mg/Tag

Dydrogesteron 1-2 x 10 mg/Tag, Mikronisiertes Progesteron 200-300 mg/Tag

- Östrogen-Gestagen-Therapie (MHT, COC)



Chronische AUB – Störung der Menstruationsfrequenz

(ehem. Oligo- und Polymenorrhoe)

- Ovulatorische Oligomenorrhoe: keine Therapie erforderlich

(Ausnahme: Kinderwunsch)

- Ovulatorische Polymenorrhoe: keine Therapie erforderlich

(Ausnahme: Anämie, Beeinträchtigung der Lebensqualität)

- Anovulatorische Oligo- und Polymenorrhoe:

- Orale Gestagene: 15.-26. Zyklustag

Medroxyprogesteronazetat: 5-10 mg/Tag, Norethiosteron: 1–2 x 5 mg/Tag

Dydrogesteron 1-2 x 10 mg/Tag, Mikronisiertes Progesteron 200-300 mg/Tag

- Östrogen-Gestagen-Therapie (MHT, COC)

Ergebnisse (I)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Follikelpersistenz > Ziel: Transformation des Endometriums

- Dydrogesteron (Duphaston®): 1-2 x 1 Tab. à 10 mg/Tag über 10 Tage
- Medroxyprogesteronazetat (Prodafem®): 1-2 Tab. à 5 mg/Tag über 10 Tage
- Norethisteron (Primolut® N): 2-3 Tab. à 5 mg/Tag über 10 Tage

Lutealphaseninsuffizienz > Ziel: Transformation des Endometriums

(ohne zentrale Wirkung bei Kinderwunsch)

- Dydrogesteron (Duphaston®): 1 Tab. à 10 mg/Tag 15.-26. Zyklustag*
- Progesteron (Utrogestan®): 1 Kps. à 200 mg/Tag 15.-26. Zyklustag*

* Angaben entsprechend 28-Tage-Zyklus

Ergebnisse (II)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Hyperfibrinolyse > Ziel: Hemmung der Fibrinolyse durch Bindung von Plasminogen und dadurch Hemmung der Interaktion von Plasminogen mit Fibrin.

•Tranexamsäure (Cyklokapron®):

- Tag 1: bis zu 4 x 2 Tab. à 500 mg
- Tag 2-3(-5): bis zu 3 x 2 Tab. à 500 mg/Tag

NW \geq 5%: Kopf-, Abdominal-, Muskelschmerzen etc.

Theoretisch erhöhtes Thromboserisiko, aber in grossen Studien nicht bestätigt.

Dennoch: KI: Hyperkoagulabilität

Lethaby A et al., Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000

Ergebnisse (III)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Dysregulation der Prostaglandinsynthese > Ziel: Hemmung der Cyclooxygenase > Hemmung der Prostaglandinsynthese

• Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

- Mefenaminsäure (z.B. Ponstan®): 3 x 500 mg/Tag bis zu 5 Tage
- Naproxen (Proxen®): 2 x 500mg/Tag, dann 2 x 250 mg/Tag
- Ibuprofen®: 3 x 400 mg/Tag bis zu 5 Tage

Lethaby A et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2013

Ergebnisse (IV)

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Dysregulation der Matrixmetalloproteinasen

- Doxycyclin: 2 x1 Tab. à 100mg/Tag ca. 1 Woche bei Dauerblutung
 - Eine Studie (n= 45) zeigte einen Effekt Weisberg et al., Hum Reprod 2006
 - Eine Studie (n=68) zeigte keinen Effekt Abdel-Aleem et al., Contraception, 2012

Beide Studien waren prospektiv, randomisiert, Plazebo-kontrolliert

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2014

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Bei akuter und chronischer uteriner Blutung (AUB) im fertilen Alter stehen (nach Ausschluss organischer Ursachen) verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung:
 - Östrogen+Gestagen
(kombinierte orale Kontrazeptiva; Menopausale Hormontherapie (MHT))
 - Gestagen mono
 - Tranexamsäure
 - NSAR
 - GnRH-Analoga + add back MHT
 - (Doxycyclin)
- Die operativen Therapieoptionen umfassen Endometriumablation und –resektion sowie Hysterektomie.