Gynäkologische Endokrinologie ISGE, Florenz



Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

MINSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Petra Stute



UNIVERSITÄT BERN



Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda



- 1. Das kontrazeptive Patch Lisvy®
- 2. Menopause und Gehirnalterung / Kognition
- 3. Progesteron und Gehirn
- 4. Die Wahl der MHT und Brustsicherheit

Thema



Neue transdermale Kontrazeption Lisvy®

Professor Thomas Rabe, Unifrauenklinik Heidelberg



<u>Ziel</u>: Verbesserung der Compliance durch transdermale Applikation **Lisvy®**:

- 2,10 mg Gestoden und 550 Mikrogramm Ethinylestradiol
- = Ethinylestradiol (13 μg/24 h) + Gestoden (60 μg/24 h)
- Dies entspricht der täglichen oralen Einnahme von
- 0,020 mg Ethinylestradiol und 0,060 mg Gestoden
- •3 x 1 Patch pro Woche 1 Woche Pause Restart

Methodik/Studien



1. Pearl Index

•Phase III unkontrollierte, open-label Studie: 13 Zyklen LISVY® (n=987, Alter 18-35 Jahre, Raucher 18-30 Jahre) Wiegratz I et al., Reproductive Sciences 2014

2. Blutungsprofil

- Phase III open-label, randomisierte Parallelgruppen-Studie:
- 7 Zyklen LISVY® vs. EVRA® (Alter 18-35 Jahre; Raucherinnen 18-30 Jahre) Gruber D et al., Contraception 2015
- •Phase III randomisiert-kontrollierte Doppelblind-Studie:
- 7 Zyklen LISVY® vs. COC (20 mcg EE/0.1 mg LNG)

(Alter 18-45 Jahre; Raucherinnen 18-35 Jahre) Merz M et al., Contraception 2015

•Phase III unkontrollierte, open-label Studie: 13 Zyklen LISVY®

Wiegratz I et al., Reproductive Sciences 2014

3. Einfluss von Gewicht

•Unkontrollierte Phase IIb Studie: 3 Zyklen LISVY®

 $(n=173, Alter 18-35 Jahre; BMI \le 30 vs. BMI > 30 und \le 35 vs. > 35)$

Westhoff CL et al., Contraception 2014



1. Pearl Index

Methodenversagen 0,81 Methodenversagen mit Anwendungsfehlern 1,19 Wiegratz I et al., Reproductive Sciences 2014

2. Blutungsprofil

- •Regelmäßige Abbruchblutungen und stabile Blutungsdauer
- •Zwischenblutungen 11.4% (Zyklus 1) 6.8% (Zyklus 13) Wiegratz I et al., Reproductive Sciences 2014
- •Kein Unterschied bzgl. Blutungsmuster und Zykluskontrolle zwischen Lisvy® und Evra® bzw. COC (20 mcg EE/LNG) über 7 Zyklen Gruber D et al. und Merz M et al., Contraception 2015

3. Gewicht

•BMI hat keinen Einfluss auf Ovulationshemmung (US, E2 + Progesteron i. S.) Westhoff CL et al., Contraception 2014



Nebenwirkungen

- •Kopfschmerzen (9,5 %)
- Hautreaktionen am Applikationsort (8,5 %)

Risiken

Keine VTE in beiden Studien à 7 Zyklen

Gruber D et al. und Merz M et al., Contraception 2015

- 2 Lungenembolien in Sicherheitsstudie über 13 Zyklen (n=987)
- •18 Jahre, kein Nikotin, Übergewicht, Ereignis nach 9 Monaten Lisvy,
- DD ergab heterozygote F5L-Mutation
- •21 Jahre, etwas Nikotin, keine TVT, Ereignis nach 4 Monaten Lisvy,
- DD ergab keine Thrombophilie

Wiegratz I et al., Reproductive Sciences 2014

Risiko	Alter (Jahre)	Inzidenz (VTE/10.000 Frauenjahre)	Verhütungsmethode/Bevölkerungsgruppe		
Referenz	<19	1-2	Gesunde, nichtschwangere Frauen im gebärfähigen		
	20–29	2–3	Alter ohne Kontrazeption;		
	30–39	3–4	nichthormonale kontrazeptive Methoden: - Tubensterilisation		
	40–49	5–7	– Kondom, Spermizide		
	15–49	3–4	– Verhaltensmethoden – Kupfer-IUD		
Unverändert oder gering erhöht	15–49	3–4	Reine Gestagenpräparate: – LNG-IUD – POP		
Mäßig erhöht	<19	3–4	Kombinationspräparat mit:		
Stufe 1	20–29	5–8	– <50 μg EE/Tag plus LNG, Norethisteron(acetat),		
	30–39	8–10	Norgestimat, Chlormadinonacetat oder DNG - − E ₂ V plus DNG		
	40–49	15–22	– (E ₂ plus NOMAC) ^a – Verhütungsring		
Mäßig erhöht Stufe 2	– <50 μg EE/Ta		Kombinationspräparat mit: – <50 μg EE/Tag plus Desogestrel, Gestoden,		
			Cyproteronacetat oder Drospirenon – Verhütungspflaster – Depotgestagene		
Stark erhöht	15–49	20–30	Schwangerschaft und die ersten 3 Monate nach Entbin- dung, v. a. nach Sectio caesarea		

Fazit für die Praxis



 Mit Lisvy® gibt es ein neues (kleineres) Kontrazeptionspflaster mit einer oralen Äquivalenzdosis von 20 mcg EE

Hinweise für die Anwendung

- Keine Creme inkl. Selbstbräuner 24 Stunden vorher anwenden
- Keine Duschlotionen mit "Creme"-Zusatz anwenden
- Auf trockener, intakter (nicht vorher rasieren!) und unbehaarter Haut 30 Sekunden fest andrücken!
- Baden, Duschen, Sport, Sauna, Schwimmen im Meerwasser ok!
- UV-/Sonnenschutz im Patch

Thema



Women and Brain Aging

Pauline M. Maki, PhD

Professor of Psychiatry and Psychology, UI Chicago NAMS President



- Frauen erkranken häufiger an M. Alzheimer
- Eine 65-jährige Frau hat ein Risiko von 1:6, im weiteren Leben einen M. Alzheimer zu entwickeln (Mann 1:11).
- Das Risiko für M. Alzheimer ist bei Frauen in den 60ern
 2x höher als das für Brustkrebs.
- Die kognitive Beeinträchtigung bei M. Alzheimer ist bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt als bei Männern.

Irvine et al., Metaanalysis JCEN 2012



Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Risikofaktoren

für M. Alzheimer

Im Vergleich zu Männern haben Frauen

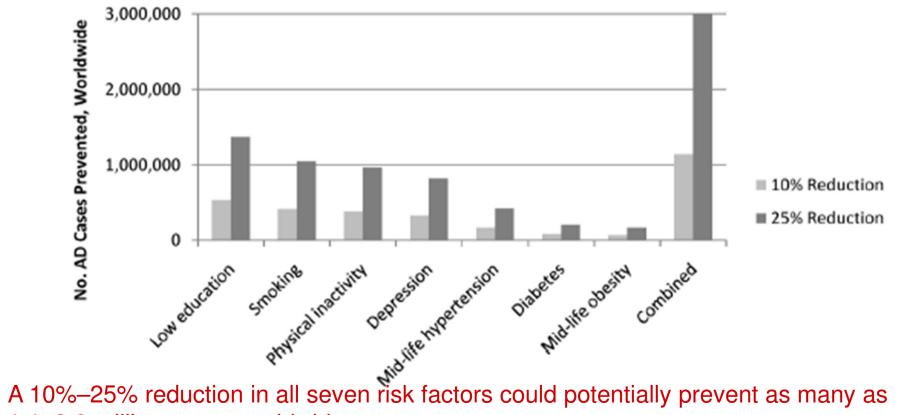
•Höherer BMI:

BMI > 30 verdoppelt das M. Alzheimer Risiko 20 Jahre später Anstey et al., Metaanalysis, Obes Rev. 2011

- Weniger Bewegung und mehr TV-Schauen
- •Höhere Lipide i.S.
- Höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie
- Höhere Prävalenz der Depression
- •Genetische Risikofaktoren (ApoE4): ein einziges ApoE4-Allel erhöht das Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung bei älteren, gesunden Frauen (aber nicht bei Männern) Altmann et al., Annals of Neurology 2014



Anzahl der M. Alzheimer Fälle, die verhindert / herausgezögert werden könnten, wenn die Prävalenz modifizierbarer Risikofaktoren reduziert würde.



1.1-3.0 million cases worldwide.



 14-jährige longitudinale Kohortenstudie an 403 Frauen (Penn Ovarian Aging Study): Die Gedächtnisleistung nimmt während der menopausalen Transition ab.

Epperson et al., J Clin Endocrinol Metab. 2013

- Querschnittsstudie an 29 postmenopausalen Frauen mit objektiv & subjektiv starken Hitzewallungen:
 - v.a. nächtliche Hitzewallungen reduzieren das verbale Gedächtnis
 - und zwar unabh. davon, ob der Schlaf unterbrochen wird
 - > whs. eher physiologische als psychologische Hitzewallung-Faktoren, die das verbale Gedächtnis beeinträchtigen.

Maki et al., Menopause 2008



- Querschnittsstudie an 20 Frauen (40-60 Jahre) mit objektiven & subjektiven Hitzewallungen: u.a. Schlaf, BMI, Labor, CVD Risiko,
 MRI Schädel (Hyperintensität der weissen Substanz (WMH)
 - = Folge vaskulärer Erkrankung
 - = erhöhtes Risiko für Apoplex und Demenz)
- Mehr nächtliche Hitzewallungen sind mit einer grösseren
 WMH-Last verbunden > Hitzewallungen beeinflussen nicht nur das kardiovaskuläre, sondern auch das cerebrovaskuläre Risko.

Thurston et al., Menopause 2015

Frage: kann eine MHT die Kognition positiv beeinflussen?

Studie



KEEPS

•5-jährige RCT mit o-CEE (0.45 mg/d) oder t-E2 (50 mcg/d) +/- sequentielles o-Progesteron (200 mg/d) bei 720 Frauen < 36 Monate seit Menopause.

Gleason et al., PLOS Medicine 2015

WHIMSY

•ca. 7-jährige RCT mit o-CEE +/- o-MPA bei 1326 50-54-jährigen Frauen, die 7 Jahre nach Studienende untersucht wurden.

Espeland et al., JAMA Intern Med 2014

ELITE

•4-jährige RCT mit o-E2 +/- sequentielles v-Progesteron (45 mg/d) bei 643 Frauen in der frühen bzw. späten Postmenopause.

Ergebnis



KEEPS, WHIMSY und ELITE

Eine MHT im günstigen Zeitfenster hat einen neutralen Effekt auf die Kognition bei asymptomatischen Frauen.

Der Einfluss einer MHT im günstigen Zeitfenster auf die Kognition von <u>symptomatischen</u> Frauen ist unklar.

Ergebnis



Table 3Observational studies with information on timing of menopausal hormone therapy in relation to risk of Alzheimer's disease or dementia.

Study, authors, year	Case type	Number of cases	Number of non-demented controls	Basis of timing	Interaction probability	Relative risk	95% confidence interval
MIRAGE, Henderson et al.,	Alzheimer's disease	426	525	Age	0.03ª		
2005 [89] Youngest age tertile (50–63	•	Fall-K	ontroll -Studie		_	0.35	0.19-0.66
years) Middle age tertile (64–71						0.86	0.50-1.5
years) Oldest age tertile (72–99 years) Kaiser Permanente, Whitmen						0.97	0.57-1.6
	•	Prosp	ektive Kohort	<mark>enstudie 🗖</mark>	0.03°		
et al., 2011 [90] Only midlife use	•	HRT T	yp und Dauer	unklar		0.74	0.58-0.94
[83] Initiation <5 years of		476	1750	B	NE	1.48	1.10-1.98
		•	ektive Kohorter		_	0.70	0.49-0.99
menopause Initiation ≥5 years after menopause			udienstart <u>></u> 6			1.03	0.69-1.55
Age analyzed as a continuous v Buse based on self-report at mid Interaction probability based of MIRAGE: Multi-Institutional Resear	ariable. Ilife (mea n compan	Präventiv: ET/EPT > wenn innerhalb von 5 der Menopause bego		Jahren nac	h nean ag	e 76 years).	

Henderson VW, J Steroid Biochem & Mol Biol 2014

Fazit für die Praxis



- Frauen haben eine höhere Prävalenz des M. Alzheimer und seiner Risikofaktoren.
- Das verbale Gedächtnis verändert sich bei M. Alzheimer mit als Erstes
 > Frauen können besser kaschieren, da sie ein besseres
 verbales Gedächtnis haben als Männer.
- Das verbale Gedächtnis nimmt während der menopausalen Transition ab;
 erholt sich evtl. nach der Menopause.
- V.a. nächtliche Hitzewallungen sind mit einer Kognitionsabnahme und funktionellen Gehirnalteration verbunden.
- Eine MHT im "günstigen Zeitfenster" hat einen neutralen Effekt auf die Kognition von asymptomatischen Frauen.
- Eine MHT im "günstigen Zeitfenster" reduziert evtl. das Demenzrisiko im späteren Leben.

Thema



Progesterone and the brain

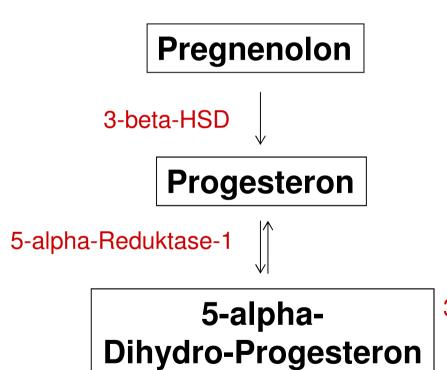
Darf man nach TIA / Apoplex Progesteron geben?

Prof. Regine Sitruk-Ware, USA

Prof. Michael Schumacher, Frankreich



Synthese von Neurosteroiden in Gliazellen und Neuronen



Merke: Auch andere Gestagene können in 3-alpha-5-alpha-TH-Metaboliten umgewandelt werden, binden aber nicht an GABA-Rezeptoren

Bindung an GABA_A-Rezeptoren (nicht intrazell. PGR)

3-alpha-HSD

Allopregnanolon

= 3-alpha-5-alpha-Tetrahydro-Progesteron

- Im Tiermodell (m, w) steigen nach Gehirn- und Rückenmarkverletzung die Gewebespiegel von Pregnenolon, Progesteron und Allopregnanolon an.
- Im Tiermodell (m) steigen nach induzierter zerebraler Ischämie die Gewebespiegel von Progesteron und 5-alpha-Dihydroprogesteron auf das Niveau von gesunden trächtigen Mäusen an..
- Progesteron und seine Metaboliten wirken in vivo und in vitro über diverse Mechanismen neuroprotektiv.
- Im Tiermodell vielversprechende Therapieansätze mit Progesteron und Allopregnanolon bei Apoplex, Schädel-Hirn-Trauma (SHT), M. Alzheimer, M. Parkison, Multiple Sklerose ...

Guennoun R et al., Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015



Progesteron nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) in Phase II Studien

Studie	n	Intervention	Outcome
ProTECT II	100	Progesteron i.v. über 3 Tage, Start innerhalb von 11 Std. nach SHT	30-Tage Follow-up: Progesteron bessert Funktion und senkt Mortalität; kein SUE
Hangzhou	159	Progesteron i.m. 2/Tag über 5 Tage, Start innerhalb von 8 Std. nach SHT	6-Monate Follow-up: Progesteron bessert Funktion und senkt Mortalität; kein SUE
Tabriz	76	MPA über Magensonde 2/Tag über 5 Tage, Start innerhalb von 8 Std. nach SHT	3-Monate Follow-up: MPA bessert Funktion
Isfahan	60	Progesteron i.m. 2/Tag über 5 Tage +/- Vit. D, Start innerhalb von 8 Std. nach SHT	3-Monate Follow-up: bessere Funktion nach Progesteron + Vit. D > Progesteron > Plazebo



Progesteron nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) in Phase III Studien

Studie	n	Intervention	Outcome
ProTECT III	882	Progesteron i.v. über 4 Tage, Start innerhalb von 4 Std. nach SHT	6-Monate Follow-up: kein Unterschied bzgl. Funktion und Mortalität; UE Thrombophlebitis
SyNAPSe	1195	Progesteron i.v. über 5 Tage, Start innerhalb von 8 Std. nach SHT	6-Monate Follow-up: kein Unterschied bzgl. Funktion und Mortalität; kein SUE

- ProTECT III wurde vorzeitig abgebrochen (Ziel n=1140)
- ProTECT III und SyNAPSe sind Multicenterstudien
- Differenzen Tiermodell vs. Humanmodell?
- Progesteron:

Zu hohe Dosis? Zu starker Entzugseffekt? Besser mit Vit. D kombinieren?

Fazit für die Praxis



- Zahlreiche präklinische und klinische Studien zeigen für Progesteron und Allopregnanolon einen neuroprotektiven Effekt.
- Die intravenöse, hochdosierte Progesterontherapie hat in Phase III Studien bei Personen (v.a. Männern) nach Schädel-Hirn-Trauma keine Verbesserung der Funktion bzw. Mortalität gezeigt – aber auch keine relevanten Nebenwirkungen innerhalb des 6-monatigen Follow-ups.
- Progesteron 300 mg/Tag oral senkt signifikant postmenopausale Hitzewallungen. Hitchcock & Prior, Menopause 2012
- 3 Monate mit Progesteron 300 mg/Tag oral hat bei gesunden postmenopausalen Frauen keinen Einfluss auf: endotheliale Funktion, Gewicht, Blutdruck, Labor (Gerinnung, Lipide, Entzündungsmarker)

 Prior et al., PLOS One 2014
- F: Darf man Frauen nach TIA / Apoplex Progesteron zur Therapie von Hitzewallungen geben?
- A: keine Studien. Daher erst alternative Therapien versuchen.
 Bei Beschwerdepersistenz evtl. individueller Therapieversuch (off label) nach Aufklärung.





Die Wahl der MHT und Brustsicherheit

Gunnar Söderqvist

Karolinska Institut Stockholm, Schweden



	oral	vaginal	transdermal	
RCT (nur SUE)	200 mg / Tag an 12 Tagen pro Zyklus über 4 Jahre <u>scheint</u> sicher	45 mg / Tag an 10 Tagen pro Zyklus über 5 Jahre <u>scheint</u> sicher zu sein.	Keine Studien	
Prospektive Kohorten- studie	Progesteron scheint bis zu 5 Jahren sicher zu sein, nach 5 Jahren steigt Risiko signifikant an (viele offene Fragen!)	Keine Studien		

P. Stute, J. Neulen, L. Wildt. The impact of micronized progesterone on the breast – a systematic review. Climacteric 2017 in Vorbereitung

Methodik



- RCT bei 71 (per protocol) gesunden, postmenopausalen Frauen
- Mammographie und Biopsie (links, wo Brustdichte am höchsten)
 vor und 2 Monate nach MHT
 - o-CEE 0.625 mg/Tag + o-MPA 5 mg/Tag an 14 Tagen/Monat
 - t-E2 1.5 mg/Tag + o-Progesteron 200 mg/Tag an 14 Tagen/Monat
- Endpunkte bei Baseline und nach 2 Monaten
 - Immunhistochemie
 - Genexpression per microarray und rtPCR
 - Serumhormone



Vergleich Baseline – nach 2 Monaten

	Immunhistochemie	Genexpression per Microarray	Genexpression per rtPCR	
	% Ki67 positive Zellen	MKI-67 Gen		
E2 + Progesteron	↑ nicht signifikant (n=17)	↑ nicht signifikant (n=4)	↑ nicht signifikant (n=15)	
CEE + MPA	↑ signifikant (n=18)	↑ signifikant (n=4)	↑ signifikant (n=15)	

Murkes et al., Fertil & Steril 2011; Gynecol Endocrinol. 2012 und unpublizierte Daten



Microarray

Die **Genexpression** in gesundem Brustgewebe änderte sich nach 2-monatiger MHT um den Faktor (fold change) ≥ ± 1.4 bei

- •2735 Genen in der CEE+MPA Gruppe
- •340 Genen in der E2+P4 Gruppe
- •Überlappung bei der Veränderung der Genexpression in beiden Gruppen bei nur 200 Genen
- •225 Gene im Zusammenhang mit Brusttumorentwicklung
 (198 Gene in CEE+MPA Gruppe und 34 Gene in E2+P4 Gruppe)



rtPCR

Die **Genexpression** von **16 Genen** wurde in gesundem Brustgewebe von je 15 Frauen vor und nach MHT untersucht: PRL, GADD45A, MKI67, FBLN5, CD80, TNFRSF9, IGF1, ESR1,

Signifikante Unterschiede zwischen CEE+MPA vs. E2+P4 für

BCL2, CAV1, ERBB3, PGR B, ADIPOQ, FBX04, ATF2, ANXA1

- •Anzahl der in die Karzinogenese involvierten Gene (CEE+MPA 8/16 und E2+P4 5/16)
- •Glukokortikoidrezeptor- und östrogenabhängiges BC-Signaling



Mammographische Dichte (MD) (4 Stufen)

- •CEE+MPA: Zunahme der MD und Wechsel in die nächst höhere Klasse bei 8/37 Frauen
- •E2+P4: Zunahme der MD und Wechsel in die nächst höhere Klasse bei 2/32 Frauen
- •Signifikant positive Korrelation zw. MD und %Ki-67 pos. Zellen



E2+P4 scheint brustfreundlicher als CEE+MPA zu sein, da

- •CEE+MPA, nicht aber E2+P4, eine signifikante Zunahme der Genexpression von IGF-1 und MKI-67 (rtPCR) und der Proteinexpression von Ki-67 (Immunhistochemie) bewirkte.
- •E2+P4 dagegen reduzierte signifikant die Genexpression von Bcl-2 (antiapoptotisch) und Prolaktin (proliferativ) (rtPCR)
- •CEE+MPA die mammographische Dichte bei mehr Frauen als E2+P4 erhöht.

Fazit für die Praxis



Im Hinblick auf die Brust

- •spielt bei Kombinationspräparaten die Wahl des (Östrogens und) Gestagens eine grosse Rolle
- Progesteron als Kombinationspartner scheint
 "brustfreundlicher" als das synthetische MPA zu sein.
- •Allerdings wird auch bei E2+P4 Anwenderinnen eine Zunahme der Brustzellproliferation und der mammographischen Dichte beobachtet; nur ist die Anzahl der betroffenen Frauen kleiner.



Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert















Gynäkologische Endokrinologie ISGE, Florenz



Weltkongresse 2016

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

MINSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Michael von Wolff



UNIVERSITÄT BERN



Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda



- ➤ Endometriose Operieren oder medikamentös therapieren?
- ➤ Myome Operieren oder medikamentös therapieren?
- Stammzelltherapie des Asherman-Syndroms ein update
- ➤ Ist die Schwangerschaftschance bei einem dünnen Endometrium verringert?

Thema



Endometriose - operieren oder medikamentös therapieren?

Luisi Stefano, Italien & Ludwig Kiesel, Deutschland

Hintergund



Inzidenz der Endometriose:

1980: 2.5%, 2010: 10%

Ursachen:

- Verschiebung der 1. SS
- Verbesserte Diagnostik
- Mehr Umweltgifte: Endokrine Disruptoren

Hintergund



Das Problem der Chirurgie:

- 1. Chirurgie ist nur sinnvoll bei einer hohen Expertise (Endometriosezentrum), die nicht immer gegeben ist.
- 2. Chirurgie ist nicht immer sinnvoll, z.B. eher keine Chirurgie bei Endometriomen <3cm und Kinderwunsch
- 3. Schmerzreduzierenden Effekte sind begrenzt:

		Tief infiltriernde Endometriose
Erneuter Schmerz 1J nach Chirurgie	5-50%	10-20%
Erneute Herde 1J nach Chirurgie	10-30%	50% Quelle nicht genannt



Somit können folgende endokrine Therapien unter bestimmten Umständen (s. Fazit) erwogen werden:

- GnRH-Agonisten
- Gestagene
- Gestagen-IUDs
- Kombinierte Östrogen/Gestagenpillen





GnRH-Agonisten

Rationale:

- Hemmung der **GnRH-Freisetzung**
- Induktion einer iatrogenen Menopause

Gestagene

Rationale:

- **Endometrial** antiproliferativ
- **Endometrial** antiinflammatorisch
- Induktion einer Pseudoschwangerschaft

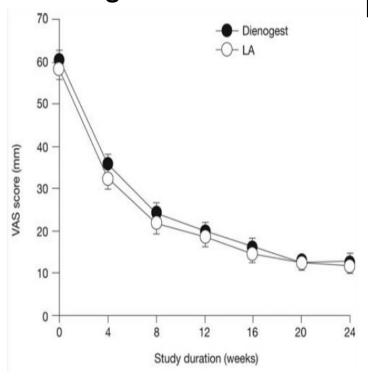
Gestagene

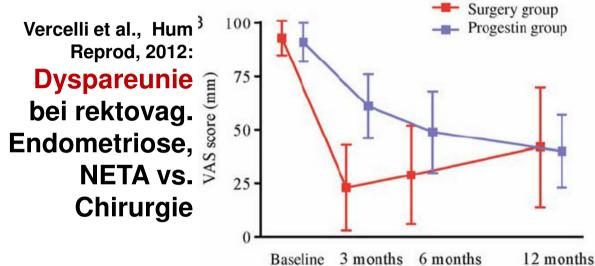




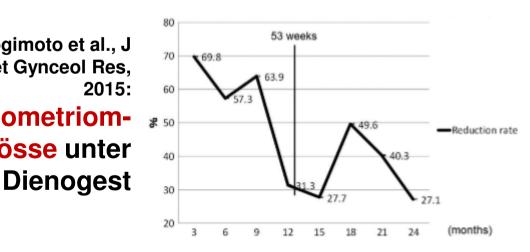
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Strowitzki et al., Hum Reprod, 2010: Schmerzen bei **Endometriose:** Dienogest vs. GnRHa





Sogimoto et al., J **Obstet Gynceol Res,** 2015: **Endometriom-**Grösse unter



Gestagen-IUDs



Lockhat et al., Hum Reprod, 2004: Schmerzen bei Endometriose, Gestagen-IUD, keine Kontrolle

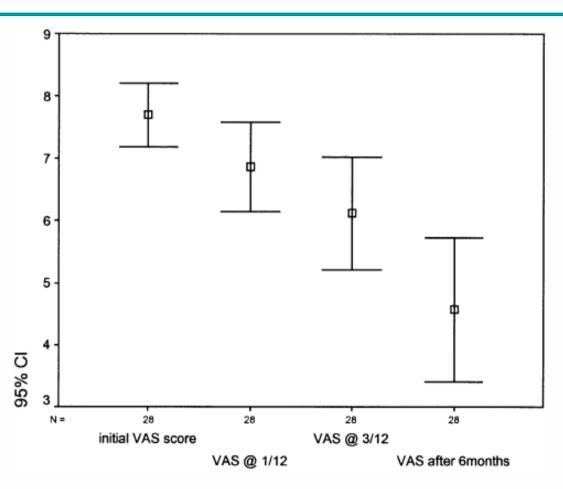


Figure 1. Changes in mean VAS (cm) for severity of pain over the 6-month trial.

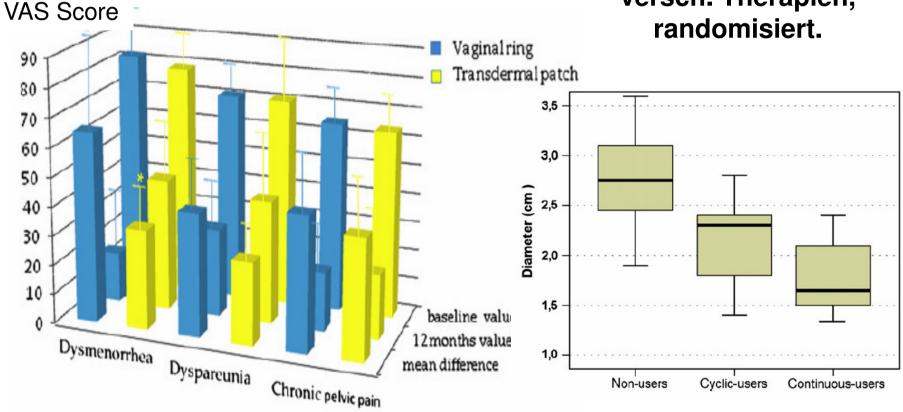
Östrog./Gestagen-Pille



Verecllini et al., Fertil Steril, 2010: Schmerzen bei Endometriose, Vaginalring vs. Pflaster, kein Plazebo Seracchioli et al., Fertil Steril, 2010:

Endometriomgrösse 24

Monate nach Entfernung,
versch. Therapien,
randomisiert.



Zusammenfasung



First line-Therapie

Medikamentöse Behandlung Chirurgische Behandlung

- Schmerzen, aber kein Kinderwunsch
- Ablehnung einer Chirurgie
- Vermeidung eines Rezidivs

- Kinderwunsch plus fertilitätsrelevante Befunde z.B. Zysten >3cm
- Kinderwunsch plus relevante Schmerzen
- Hohe Endometriosespezifische operative Expertise

Fazit für die Praxis



- ➤ Eine operative Sanierung ist in vielen Fällen indiziert, sollte aber nur bei einer hohen Expertise durchgeführt werden (Endometriosezentrum).
- Eine Endometriose ist in vielen Fällen auch effektiv medikamentös therapierbar.
- Effektiv sind insbesondere Dienogest, aber auch COCs und LNG-IUDs.
- > Die Entscheidung für eine medikamentöse oder chirurgische Behandlung ist individuell zu fällen.
- Weitgehend gesicherte Indikationen für eine medikamentöse Therapie sind Schmerzen (falls kein Kinderwunsch) und Rezidiv-Vermeidung nach einer chirurgischen Therapie.

Thema



Myome - operieren oder medikamentös therapieren?

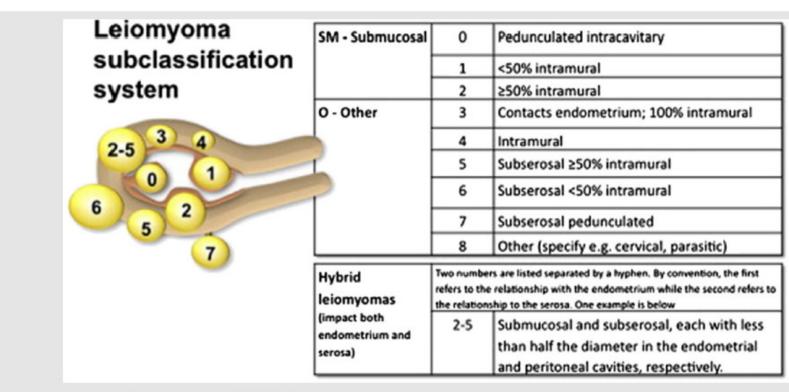
Jaques Donnez, Belgien

Oder in anderen Worten: Ändern die PEARL-Studien unsere Vorgehensweise bei Myomen?

Hintergrund



FIGO-Klassifikation von Myomen



FIGO classification of myomas (Munro et al., 2011 [27]).

Donnez. SPRMs in myoma therapy. Fertil Steril 2014.

Hintergrund



Effekte von Myomen auf die Fertilität (Grössenangaben dienen nur der groben Orientierung)

- Intrakavitäre Myome scheinen die Fertilität zu reduzieren.
- Submuköse, das Cavum imprimierende Myome scheinen die Fertilität zu reduzieren, falls 1 Myom >2-3 cm oder 2 Myome >2cm.
- ➤ Intramurale Myome ohne Impression des Cavums scheinen die Fertilität zu reduzieren falls 1 Myom >5cm oder 2-3 Myome >3cm.

Sunkra et al., Hum Reprod, 2010; Bosteels et al., Cochrane 2013; Yan et al., Fertil Steril 2014;

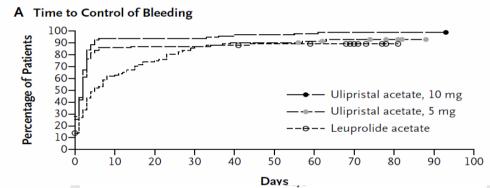


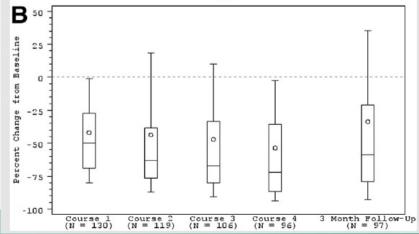
PEARL I:Effekt von Ulipristal vs. Plazebo auf die Blutung: Sehr starke Reduktion der Blutung (Barlow et al., Hum Reprod 2014)

PEARL II: I:Effekt von 90 Tagen Ulipristal vs. GnRHa auf die Blutung (Donnez et al. N Eng J Med, 2012)

PEARL III: Langzeit-Effekt von 1-4x 3 Monate Ulipristal auf die Myomgrösse

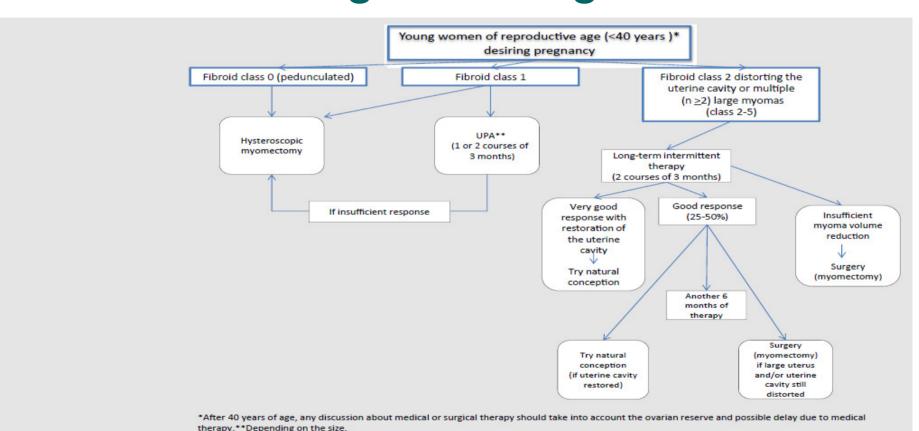
(Donnez et al., Fertil Steril 2014)







Behandlungsvorschlag J. Donnez

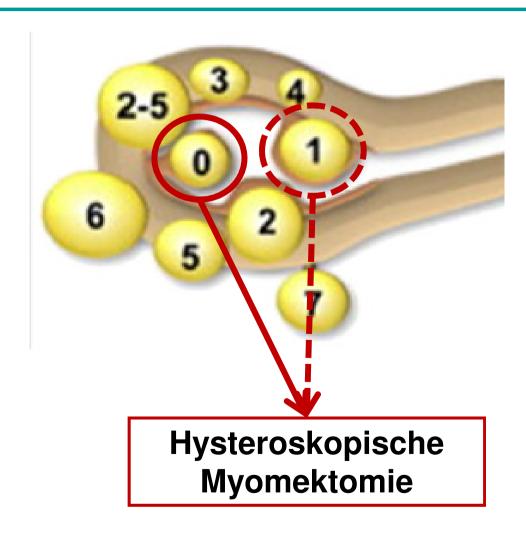


Algorithm for patients <40 years of age presenting with symptomatic myomas and infertility.

Donnez. SPRMs in myoma therapy. Fertil Steril 2014.

Klasse 0-(1) Myome

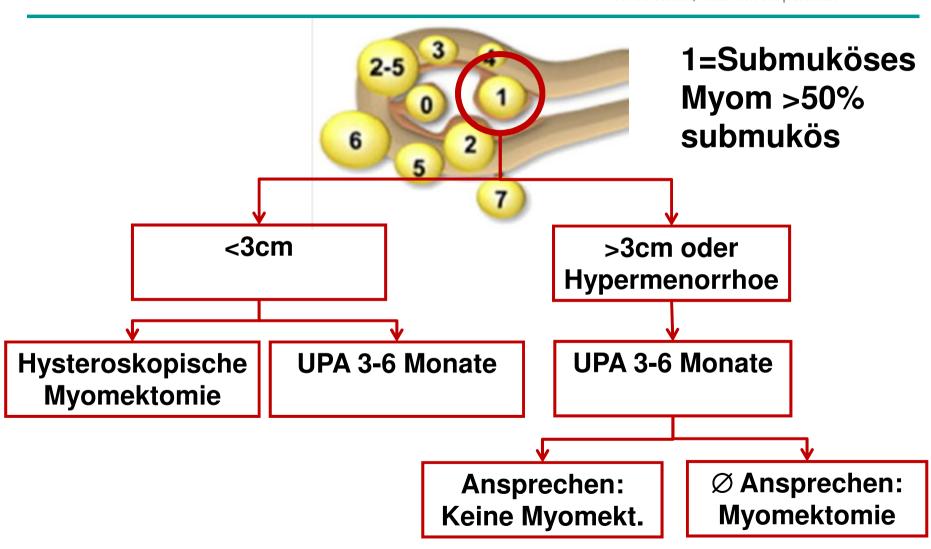




0=Submuköses
Myom, gestielt
Ggf. auch
submuköses
Myom >50%
submukös (=1)

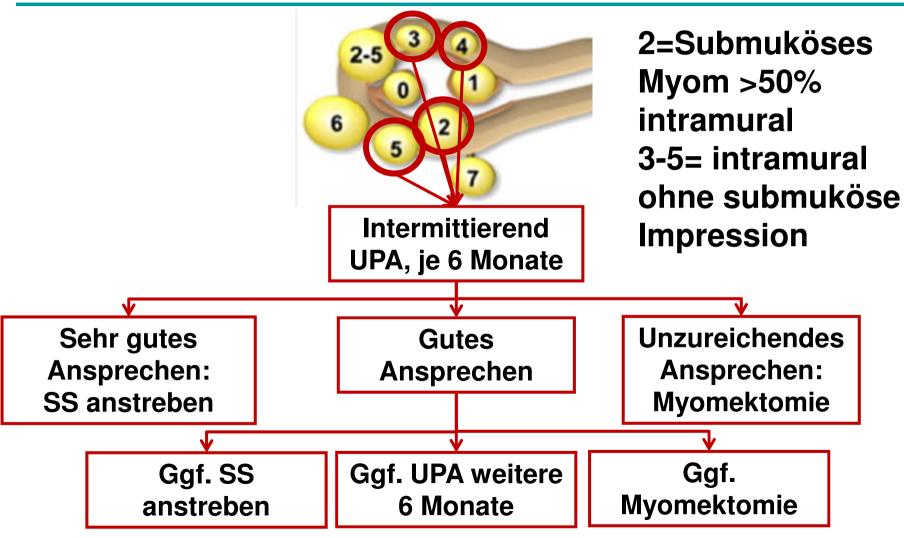
Klasse 1-Myome





Klasse 2-Myome oder ≥2 grosse Klasse 2-5-Myome





Fazit für die Praxis – gemäss Donnez



- Ulipristal führt nach 3, oft aber erst nach 6 Monaten zu einer relevanten Verkleinerung von einzelnen, aber nicht von allen Myomen.
- Eine operative Therapie transmuraler Myome sollte nur bei einer hohen laparoskopischen Expertise durchgeführt werden.
- Statt bei intramuralen Myomen primär zu operieren, ist - falls dies mit dem Wunsch der Patientin und ihrem Alter vereinbar ist - primär auch eine 3-6 monatige Ulipristal-Behandlung möglich, gefolgt von einer Operation nur in den Fällen, in denen die Myome unzureichend geschrumpft sind.

Thema/Studie



Stammzelltherapie des Asherman-Syndroms

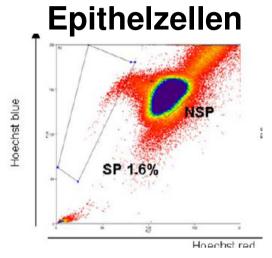
Ein update nach der *Weltkongresse*-Präsentation 2014

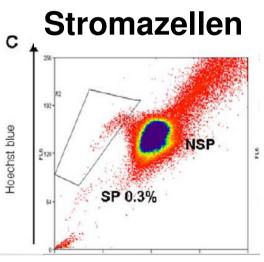
C. Simon, Valencia, Spanien

Zunächst ein Rückblick......

Gibt es endometriale Stammzellen wirklich?







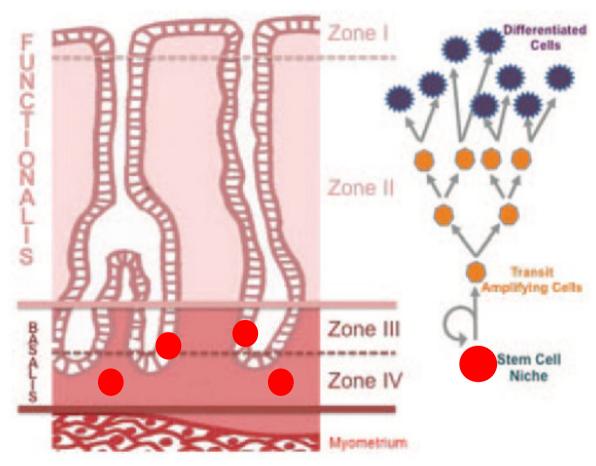
Durchflusszytometrische Analyse von endometrialem Biopsiegewebe.

Der Nachweis der zellulären Ausschleusung des DNAgebundenen 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.

Endometriale Stammzellen: Wo befinden sie sich?

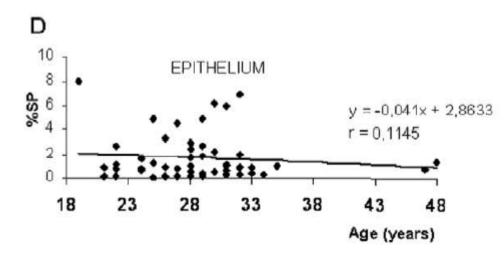


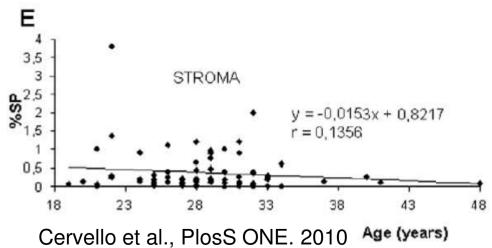


Lokalisation der Zellen

Wie viele sind es und bis wann sind sie nachweisbar?







Prozentsatz von vermuteten Stammzellen in epithelialen und stromalen Zellfraktionen.

Die Konzentration scheint altersunabhängig zu sein.

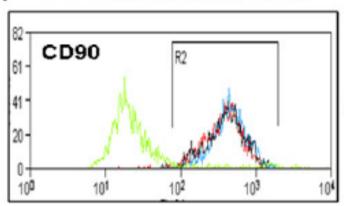
Ist dies ein Grund für die Möglichkeit einer Reaktivierung vom Endometrium für Eizellspenden bei postmenopausalen Frauen?

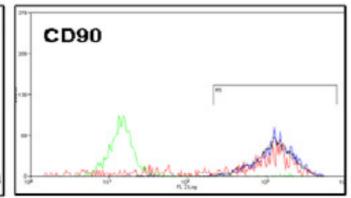
Was genau für Zellen sind es?



A EPITHELIAL CELLS

STROMAL CELLS



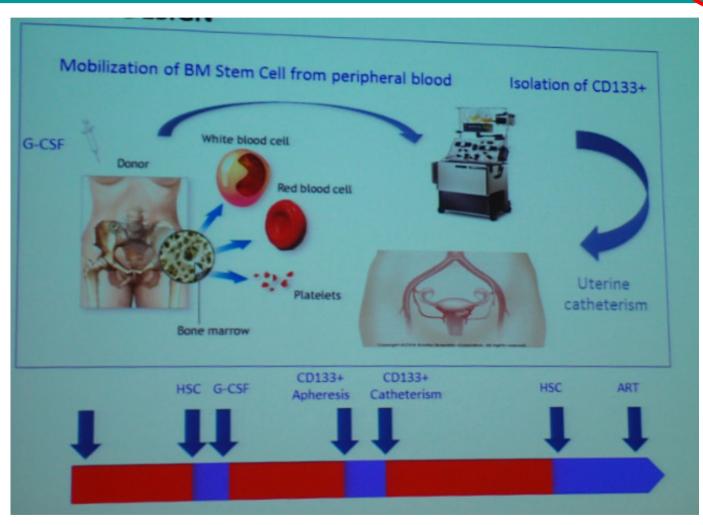


Cervello et al., PlosS ONE. 2010

Die Expression des Stammzellmarkers CD 90 (s. Markierung) spricht für einen mesenchymalen Ursprung. Mesenchymale Zellen sind multipotent (=bedingt differenzierungsfähig), nicht aber pluripotent (=sehr differenzierungsfähig, wie z.B. NS-Stammzellen) (totipotent: Zellen des Embryos im 8-Zellstadium).

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







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

..... Ende des Rückblicks.

Methodik



Studiendesign: Prospektive, experimentelle, nichtkontrollierte Studie

Patientenkollektiv:

 16 Frauen, 30-45 Jahre, mit Asherman-Syndrom und/oder endometrialer Athrophie

Studienintervention:

Gewinnung von CD133-Stammzellen durch GCSF und Injektion der Zellen in die endometrialen Arteriolen per Katheterisierung

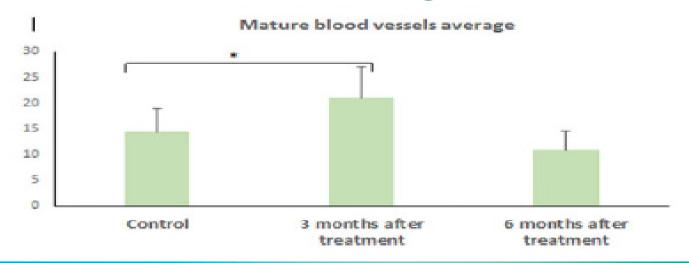
Zielkriterien: Menses, endometriale Dicke, Adhäsions-Score, Neoangiogenese und SS-Rate nach 3 u. 6 Monaten



Dicke des Endometriums

- Vor der Behandlung: Ø 4.3m (2.7-5mm)
- Max. Dicke nach der Behandlung: \emptyset 6.37 (3.1-12mm) (p=0.004)

Anzahl reifer Blutgefässe





Schwangerschaften: 10/16 Frauen wurden schwanger

3 Spontan-SS:

- 1 Geburt
- 1 fortlaufende SS
- 1 Fehlgeburt

7 IVF-SS (nach 14 Embryotransfers)

- 1 Geburt
- 1 fortlaufende SS
- 1 EUG
- 3 biochemische SS

Fazit für die Praxis



- Die intraarterielle Injektion von CD133-Stammzellen in die Arteriae uterinae führt bei den meisten Frauen für einige Monate zu einer Zunahme der Endometriumsdicke.
- Auch können einige Monate nach der Behandlung Schwangerschaften und Geburten eintreten, allerdings ist unklar, ob diese eine Folge der Stammzelltherapie sind.
- Eine Phase II/III-Studie wird derzeit in Spanien vorbereitet, deren Ergebnisse abgewartet werden müssen.

Thema/Studie



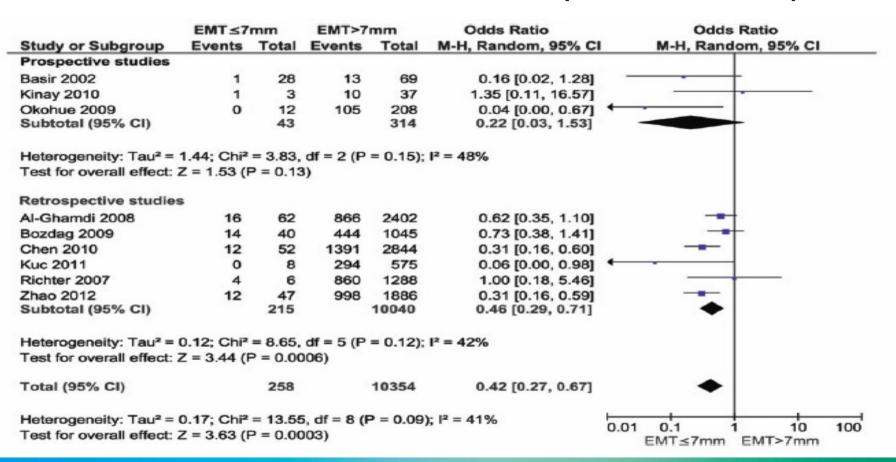
Ist die Schwangerschaftschance bei einem dünnen Endometrium verringert?

G. Griesinger, Lübeck, Deutschland

Hintergrund



Meta-Analyse zur SS-Rate bei Frauen mit einem Endometrium ≤7mm vs. >7mm (klassische IVF)



Methodik



Subanalyse der Daten von den zwei Phase III-Studien zur Wirksamkeit von intrakutan applizierbarem Progesteron (Prolutex®) (Lockwood et al., Fertl Steril 2014; Baker et al., Hum Reprod, 2014)

- 1. Studie: Prolutex vs. Crinone 8%: 683 Frauen (Europa)
- 2. Studie: Prolutex vs. Endometrin: 800 Frauen (USA)

Einschlusskriterien:

- 18-42 Jahre
- BMI ≤30kg/m²
- < 3 vorherige IVF-Zyklen
- Mindestens 3 gewonnene Oozyten



Gruppe I: Endometrium < 9mm

Gruppe II: Endometrium 9- < 12mm

Gruppe III: Endometrium 12- < 15mm

Gruppe IV: Endometrium ≥ 15mm

Geb.-Rate Gruppe I vs. Gruppe II-IV sign. niedriger

	Gruppe I, N=212	Gruppe II, n=752	Gruppe III, N=338	Gruppe IV, N=99
Gewonnen Oozyten	14.4	12.6	13.4	14.5
Transferierte Embryonen	2.2	2.2	2.2	2.1
Lebend- Geburtenrate	27.4	38.7	37.3	38-4



Ergebnisse, falls weitere Prädiktoren für den Eintritt einer Schwangerschaft (Eizellzahl, E2-Konz. etc.) bei der Auswertung mit berücksichtigt wurden:

	Schwanger ja	Schwanger nein	
Endometriumsdicke	11.0mm	10.8mm	Ø sign.
Schwieriger vs. leichter Transfer			sign.

Schlussfolgerung: Die Endometriumsdicke ist kein unabhängiger Prädiktor für den Eintritt einer Schwangerschaft. Möglicherweise reflektiert die Endometriumsdicke eher die Stimulation, d.h. dickes Endometrium = z.B. gute Stimulierbarkeit

Fazit für die Praxis



- Bei einer Sterilität sollte nur mit grosser
 Zurückhaltung die Bedeutung eines dünnen
 Endometriums kommentiert werden, wenn kein
 nachvollziehbarer Grund für die Endometriumsdicke
 vorliegt (Z.n. Bestrahlung, multiple Cürettagen, Z.n.
 Endomyometritiden). Ein dünnes Endometrium ist
 möglicherweise kein Sterilitätsfaktor!
- 2017 präsentieren wir unsere Auswertung zur SS-Rate in Abhängigkeit von der Endometriumsdicke bei IVF-Naturelle-Behandlungen, d.h. ohne die genannten Prädiktoren, die die Auswertung nachteilig beeinflussen