

# *Gynäkologische Endokrinologie*

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

*Proff. Dr. Petra  
Stute und Dr.  
Michael von Wolff*

**u<sup>b</sup>**

**UNIVERSITÄT  
BERN**



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-  
Frauenklinik*

# Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1) Menstruationsabhängige Migräne und Migräne in der Perimenopause
- 2) Venöses Thromboembolierisiko unter NOMAC/E2
- 3) Einfluss von Spironolakton auf den Glukosemetabolismus bei PCOS



## Physiology of Hormonal Migraines and Migraine at Menopause

**Kevin Weber**

Assistant Professor of Neurology

The Ohio State University Department of Neurology

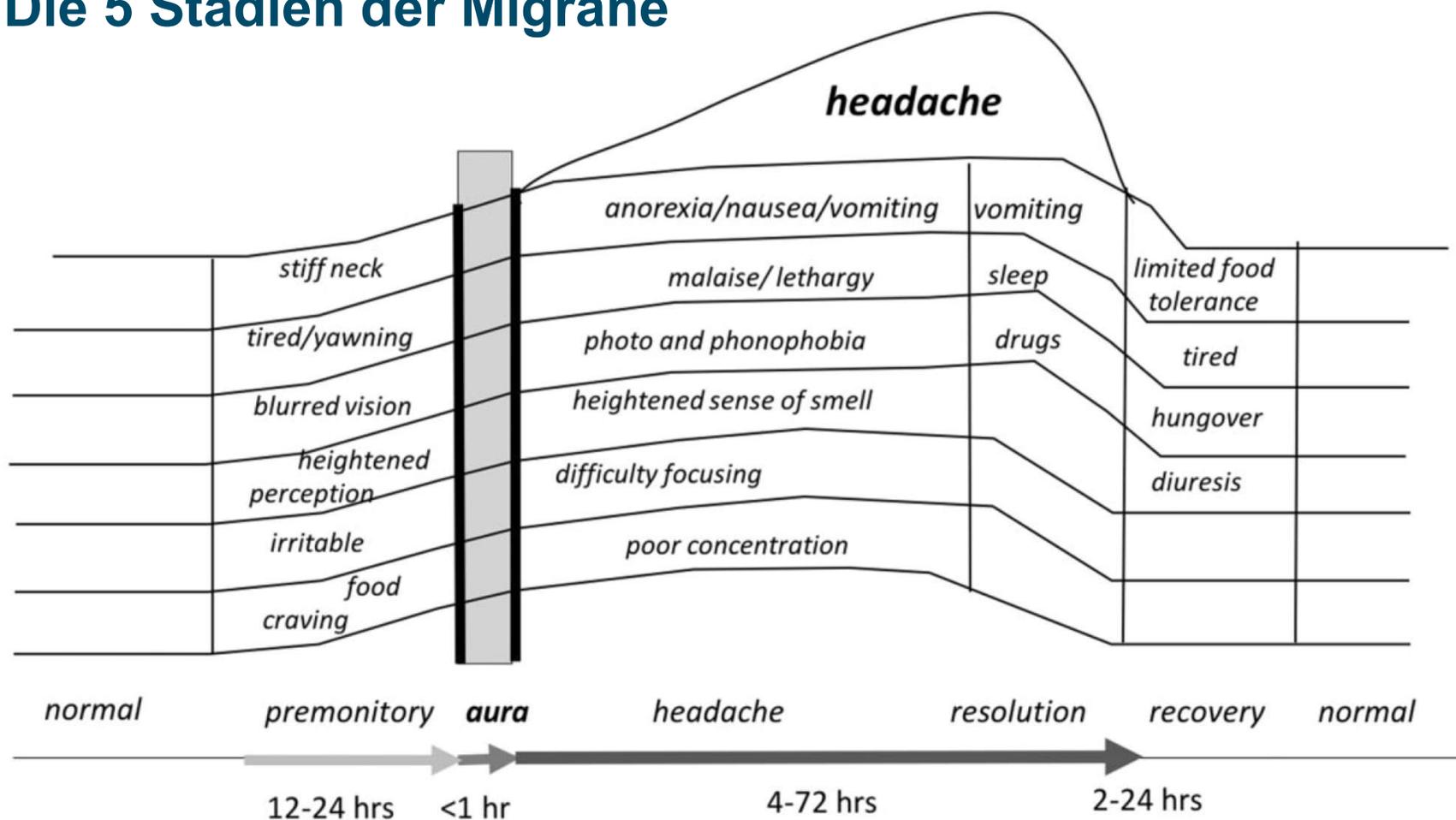
# Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Die 5 Stadien der Migräne



MacGregor EA. Post Reproductive Health 2018

# Hintergrund

- Calcitonin gene-related peptide (**CGRP**) hat eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Migräne.
- CGRP ist ein **Neuropeptid** mit 37 Aminosäuren, das in den Nerven der **Trigeminusganglien** exprimiert wird und ein starker Vasodilatator der zerebralen und duralen Gefäße ist.
- CGRP scheint die trigeminovaskuläre **Schmerzweiterleitung** von den intrakraniellen **Gefäßen zum zentralen Nervensystem** sowie die vasodilatatorische Komponente der **neurogenen Entzündung** zu vermitteln.
- Die Stimulation des Trigeminusganglions induziert die Freisetzung von CGRP, und eine **CGRP-Infusion** kann bei Migränepatienten einen **Migräneanfall** auslösen.
- **Triptane** können die Migräne zumindest teilweise durch **Blockierung der CGRP-Freisetzung** kontrollieren.
- **Östrogene** modulieren / begünstigen die Freisetzung von CGRP.

# Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Menstruationsabhängige Migräne

Migräne ohne Aura, die an den Tagen -2 bis +3 der Menstruation auftritt.

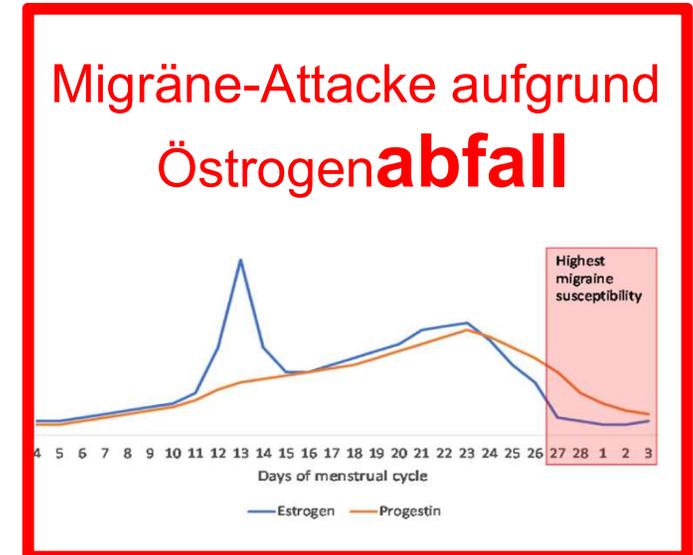
Unterteilung in

- **Pure Menstrual Migraine**

Migräne ausschliesslich während der Menstruation.

- **Menstrual-related Migraine**

Migräne überwiegend, aber nicht ausschliesslich, während der Menstruation.



# Ergebnisse

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Akute Therapie und Prävention der Menstruationsabhängigen Migräne

Acute treatment

Severe, long, difficult-to-treat attacks



- 1) Long-acting triptans
- 2) Combination treatment



ca. 5-14 Tage vor Periodenstart (cave: Übergebrauch von Triptanen!)

Short-term prevention

Disabling migraine during a limited period  
Predictable menstrual cycles



- 1) Daily triptans / NSAIDs
- 2) Estrogen supplementation



1.5 mg E2 Gel/Tag, Start 2-6 Tage vor Periode für  $\approx$ 1 Woche

Hormonal treatment  
adjustment

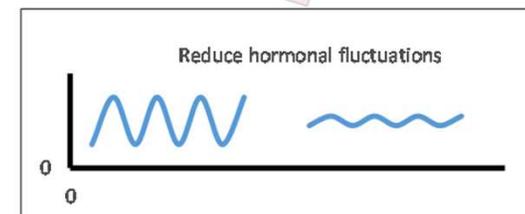
To limit migraine worsening  
To actively decrease migraine frequency and  
severity



- 1) Non-estrogen compounds or low-dose estrogen
- 2) Continuous regimens
- 3) Non-oral formulations



z.B. Gestagen mono Kontrazeptiva  
z.B. niedrig-dosierte Pille im Langzyklus





## Treatment Options for Midlife Migraines

**Carolyn Bernstein**

Assistant Professor of Neurology

Harvard Medical School

# Hintergrund

Weltkongresse 2022

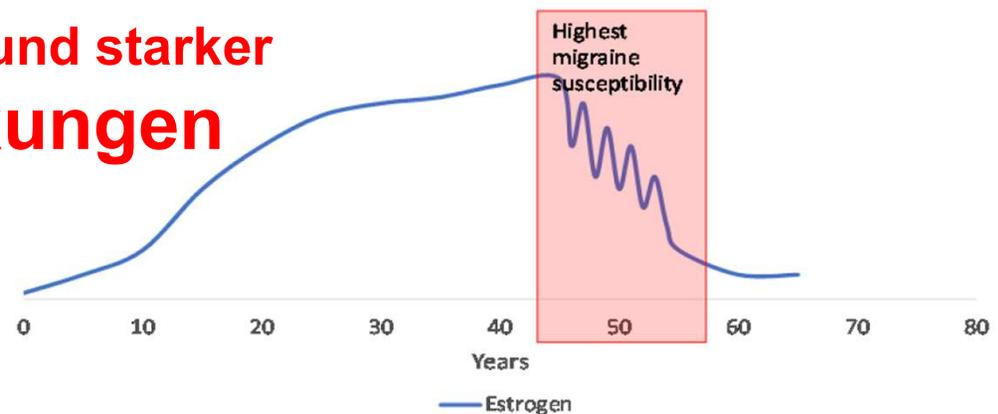
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Perimenopausale Migräne

- Die Prävalenz der Migräne beträgt in der Perimenopause 10-29%.
- 8-13% der Frauen entwickeln in der Perimenopause erstmals eine Migräne.
- Nach der Menopause sinkt die Prävalenz und Inzidenz der Migräne, allerdings nie unter das Level gleichaltriger Männer.
- Cave: Bei einigen Frauen verstärkt sich die Migräne nach der Menopause und ohne HRT (zu niedrige E2-Konzentrationen). Silberstein, Headache, 2001

### Migräne-Attacken aufgrund starker Östrogenschwankungen



# Hintergrund

- Die Patientin sollte ein Migränetagebuch führen.
- Es gibt keine Evidenz für eine bestimmte Migränetherapie in der Peri-/Postmenopause.
- Ziel ist die Reduktion der Migränefrequenz um mind. 50%.
- Die Migränetherapie sollte im Kontext von Ko-Morbiditäten (z.B. Hypertonus, Übergewicht, Depression) und menopausalen Symptomen überlegt werden, um ggf. mit 1 Therapie verschiedene Ziele zu erreichen.
- Differentialdiagnosen von Kopfschmerzen nicht vergessen!
- Neurologen einbinden!  
β-Blocker (z.B. Propranolol), Antikonvulsiva (z.B. Topiramate), Calciumkanalblocker (z.B. Verapamil), Antidepressiva (z.B. Venlafaxin), Botulinumtoxin, Calcitonin gene-related peptide – Antikörper

# Ergebnisse

## HRT bei Migräne

An welches Gestagen denken Sie?

- z.B. an **mikronisiertes Progesteron**, da Frauen mit Migräne tiefere Allopregnanolon-Spiegel haben als Frauen ohne Migräne. Rustichelli C et al., Cephalalgia 2020.
- Alternativ andere **non-orale Gestagene** wie LNG-IUD oder NETA transdermal. MacGregor EA. Post Reproductive Health 2018

### Hormonal treatment adjustment



- 1) Non-estrogen compounds **or low-dose estrogen** 
- 2) **Continuous regimens**
- 3) **Non-oral formulations** 

### Vascular risk assessment



- 1) Vascular risk factors 
- 2) Migraine with aura 

### Alternative pharmacological treatments



- 1) Antidepressants (venlafaxine, escitalopram, paroxetine)
- 2) Gabapentin



Ornello R et al., J Clin Med 2021

# Ergebnisse

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Table 1.** Recommended pharmacological options with evidence of efficacy for management of vasomotor symptoms and prophylaxis of migraine.

Treatment		Dose
<b>Hormonal</b>		
Post hysterectomy	Continuous transdermal estrogen	Lowest dose of transdermal estrogen required to control vasomotor symptoms
Uterus intact: premenopause	Continuous transdermal estrogen plus LNG-IUS	
Uterus intact: postmenopause	Continuous transdermal estrogen plus LNG-IUS Continuous combined estrogen/progestogen patches Continuous transdermal estrogen plus micronized progesterone Tibolone	
<b>Non-hormonal</b>		
SSRIs	Escitalopram	10–20 mg/day
SNRIs	Venlafaxine	37.5–150 mg/day

MacGregor EA. Post Reproductive Health 2018

# Ergebnisse - Tibolon

- 40 Frauen mit **Migräne ohne Aura** oder **episodischen Spannungskopfschmerz**.
- **Tagebuch**: Merkmale der Kopfschmerzattacken, Einnahme von Analgetika, klimakterische Symptome, Angstzustände und Depressionen
- **Intervention über 6 Monate**: 1 mg E2 + 0.5 mg NETA oder Tibolon
- **Migräne ohne Aura**:
  - **Tibolon** reduzierte signifikant die Anzahl der Stunden, in denen die Schmerzintensität tägliche Aktivitäten verhinderte, und die Anzahl der Analgetika. Tibolon hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der Tage mit Migräne ohne Aura.
  - **1 mg E2 + 0.5 mg NETA** hatte eine leichte, aber negative Wirkung auf den Verlauf der Migräne ohne Aura, indem sie die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen und die Anzahl der Analgetika erhöhte.
- **Episodische Kopfschmerzen vom Spannungstyp**: Beide HRT-Präparate reduzierten die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen, den Schweregrad und den Analgetikaverbrauch.

# Ergebnisse

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- „Das Apoplex-Risiko ist für **Migräne mit Aura** **signifikant erhöht**, aber nicht für Migräne ohne Aura.“ Androulakis, XM et al., Neurology 2016
- Begrenzte Erkenntnisse aus der Women's Health Study deuten darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen Migräne mit Aura und Schlaganfall **durch** die Verwendung einer **HRT nicht signifikant verändert** wird. Kuth T et al., JAMA 2006
- „Eine **Migräneaura** ist **keine Kontraindikation** für die Verwendung von **natürlichem Östrogen**.“ MacGregor EA et al., Lancet Neurol 2004
- „Ein **Absetzen der HRT** ist möglicherweise **nicht notwendig**, wenn sich eine Aura entwickelt, da eine Verringerung der Östrogendosis und/oder eine Änderung der Verabreichungsart die Aura auflösen kann, während die Wirksamkeit zur Linderung vasomotorischer Symptome erhalten bleibt.“

Mac Gregor EA. Headache 1999

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Am besten Kooperation Neurologie + Gynäkologie!
- Migräne ohne Aura wird durch E2-Abfall getriggert.
- Migräne mit Aura wird durch hohe E2-Spiegel getriggert.
- Perimenopause: Ovulationssuppression mit Gestagen mono Kontrazeptiva + ggf. E2 transdermal
- Symptomatische Postmenopause: transdermale kont.— kombinierte HRT, Tibolon
- Bei hohem Apoplex-Risiko, besser Alternativen zur HRT.



## **NOMAC/E2 in perimenopausal women – Real World Evidence**

**Rossella E. Nappi**

Professor of Obstetrics and Gynecology  
University of Pavia, Pavia, Italy

# Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Reed S et al., The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care 2021

## ABSTRACT

**Objective:** To assess and compare the risk of venous thromboembolism (VTE) and arterial thromboembolism (ATE) in NOMAC-E2 users with levonorgestrel-containing combined oral contraceptive (COCLNG) users.

**Study design:** This large, prospective, observational active surveillance study used a non-inferiority design. New users of NOMAC-E2 and COCLNG were recruited in 12 countries in Australia, Europe, and Latin America. Women were followed up directly and self-reported outcomes of interest were validated via treating physicians. The main outcome of interest was VTE, specifically deep venous thrombosis of the lower extremities (DVT) and pulmonary embolism (PE). Secondary outcomes included all VTE and ATE. Data on confounders were captured and independent blinded adjudication assessed the classification of events. Incidence rates, crude (HR<sub>crude</sub>), and adjusted (HR<sub>adj</sub>) hazard ratios were calculated.

**Results:** A total of 101,498 women (49,598 NOMAC-E2 users and 51,900 COCLNG users) were enrolled and followed for up to 2 years (144,901 WY of observation). NOMAC-E2 users had a higher mean age ( $31.0 \pm 8.63$  years) than COCLNG users ( $29.3 \pm 8.53$  years) but other baseline characteristics were similar between the cohorts. The main analysis comparing the risk of DVT of the lower extremities and PE in NOMAC-E2 users versus COCLNG users yielded an HR<sub>adj</sub> of 0.59 (95% CI, 0.25–1.35) (adjusted for age, BMI, family history of VTE, and current duration of use). The risk of all VTE and ATE was not higher in NOMAC-E2 users compared with COCLNG users.

**Conclusion(s):** NOMAC-E2 use was not associated with a higher risk of VTE or ATE compared with COCLNG.

VTE Risiko: Zoely® vs. EE/LNG<sub>adj</sub> HR 0.59 (0.25-1.35)

# Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Arzneimittelinformation 2022

[Neue Texte](#) [Geänderte Texte](#)

### Fachinformation

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Zoely®

### Risiko für venöse Thromboembolien (VTE)

Die Anwendung jedes CHC erhöht das Risiko für VTE im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. **Zoely** weist das **Risiko** im gleichen Bereich auf, **wie** es bei Arzneimitteln mit **Levonorgestrel** beobachtet wurde.

# Studie

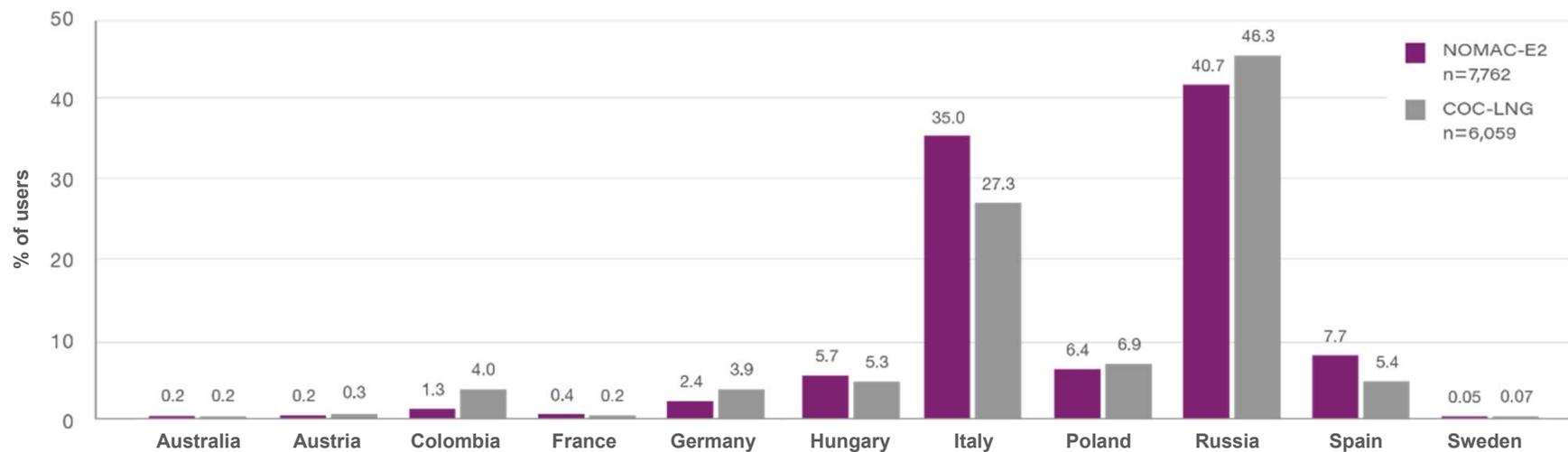
Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## PRO-E2 Study: Daten bei Frauen über 40 Jahren. In welchen Ländern wurden COC bei Frauen über 40 Jahren verschrieben?

### Country by cohorts



Unpublished data



## PRO-E2 Study: Daten bei Frauen über 40 Jahren. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

	NOMAC-E2	COC-LNG
Number of users	7,762	6,059
Treated high blood pressure	3.1%	3.1%
Thrombophilia	0.2%	0.1%
Family history of VTE (DVT or PE)	4.0%	3.8%
Family history of death due to MI/stroke (<50 years)	3.8%	3.2%
Current smoker	16.3%	16.8%
Heavy smoker > 15 cigarettes/day	2.7%	2.5%

Unpublished data

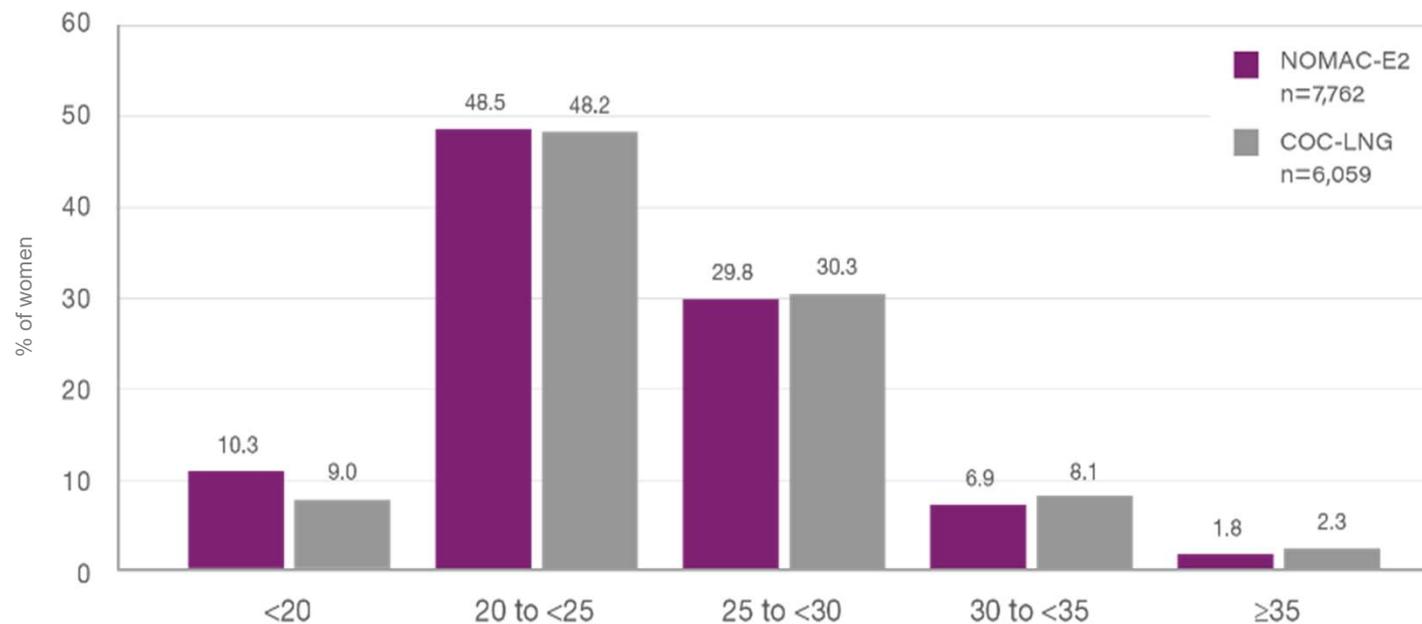
# Ergebnisse

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## PRO-E2 Study: Daten bei Frauen über 40 Jahren. BMI Kategorien



Unpublished data

# Ergebnisse

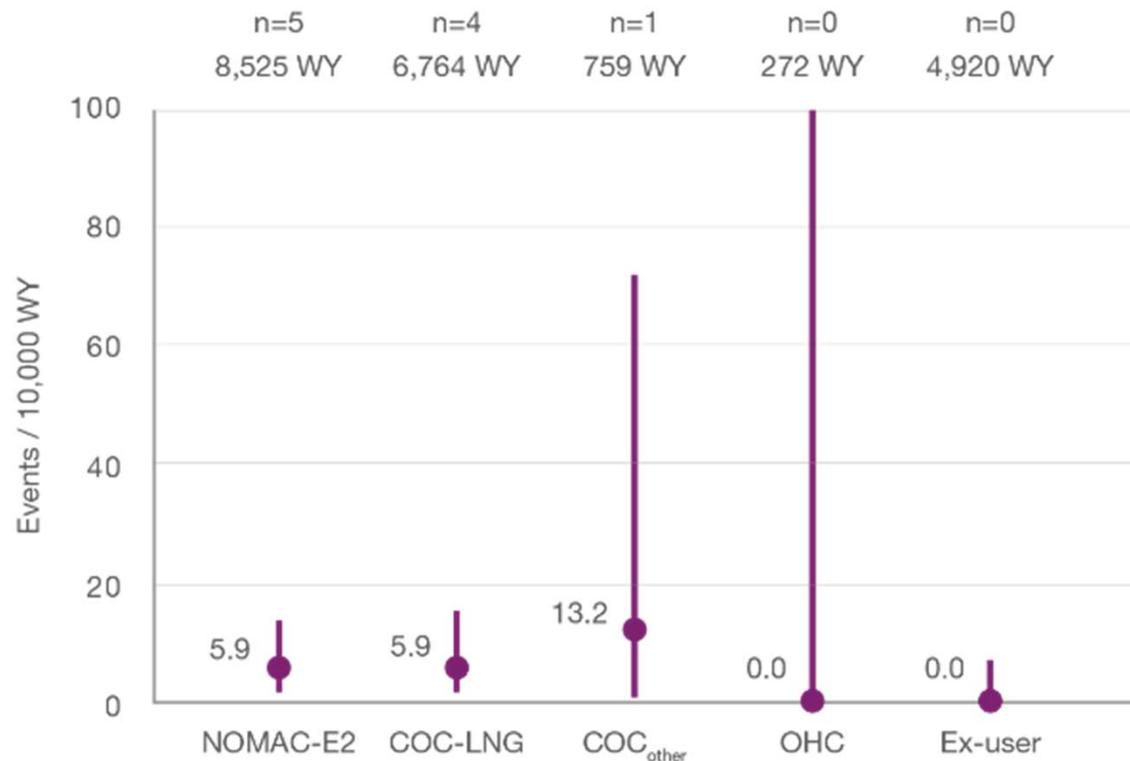
Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**PRO-E2 Study:** Daten bei Frauen über 40 Jahren.

**Primärer Endpunkt: Ereignisse von venösen Thromboembolien (VTE)**



Unpublished data

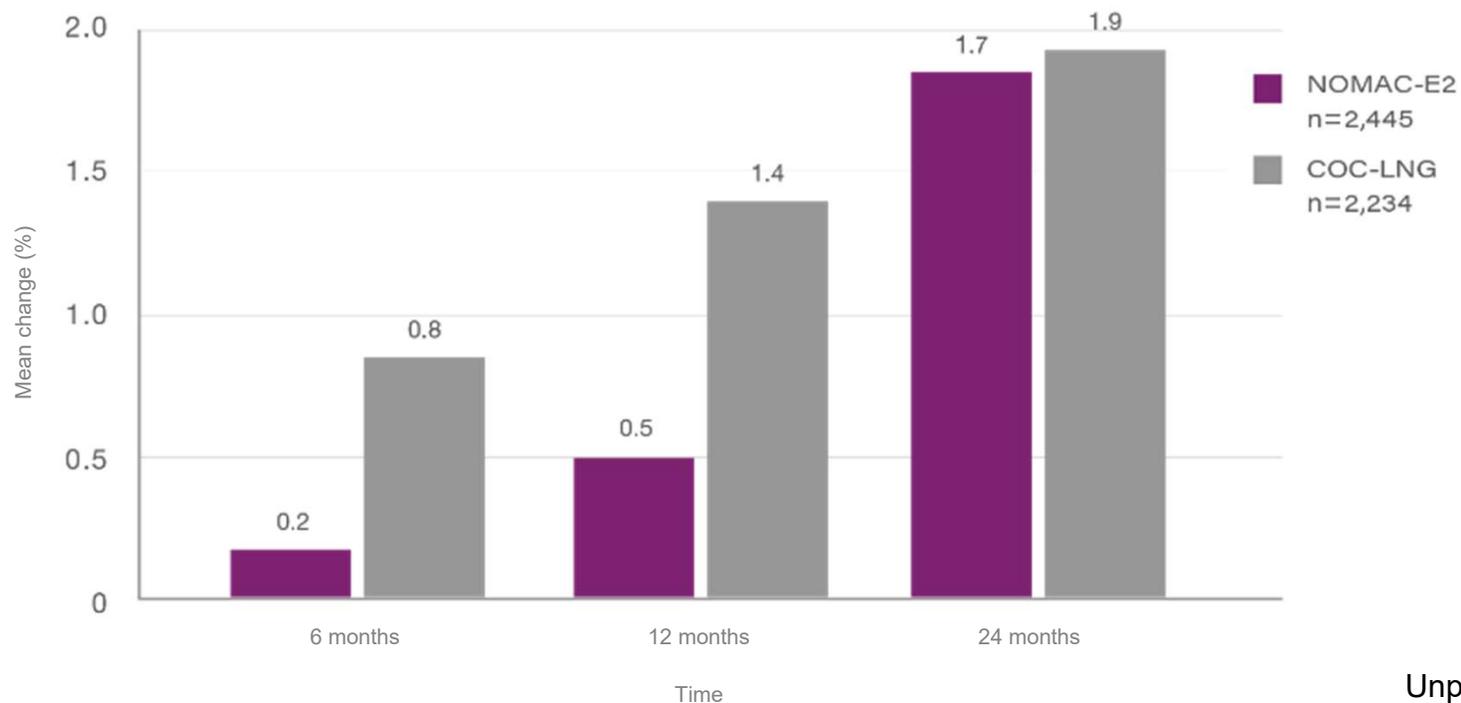
# Ergebnisse

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**PRO-E2 Study:** Daten bei Frauen über 40 Jahren.  
Veränderung des Körpergewichts in % gegenüber dem Ausgangswert



Unpublished data

# Fazit für die Praxis

- Auch bei Frauen über 40 Jahren ist **NOMAC/E2 vergleichbar** mit COC, die **LNG/EE** enthalten, im Hinblick auf VTE-Risiko, Gewichtsveränderung und Stimmungsstörungen.
- Gemäss des **Expertenbriefs der SGGG**, der gerade überarbeitet wird, „sollten Frauen im **Alter > 35 Jahre** auf das mit dem Alter ansteigende Risiko für eine VTE oder einen arteriellen Verschluss hingewiesen werden und über **Alternativen zur Verhütung informiert** werden. Dies gilt für Neustarterinnen als auch für Langzeitanwenderinnen.“



## Einfluss von Spironolakton auf den Glukosemetabolismus bei PCOS

# Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Kennzahlen zu Spironolaktone (Aldactone®)

Chemische Beschreibung	Synthetisches Analogon von Aldosteron
Wirkmechanismus	Kompetitive Hemmung der Bindung von Aldosteron am zytosolischen Mineralokortikoidrezeptor > ↓ Na <sup>+</sup> Resorption und K <sup>+</sup> Sekretion im distalen Nephron > Diurese
Tagesdosis	50 – 400 mg
Halbwertszeit (Plasma)	1.3 – 1.6 Std
Orale Bioverfügbarkeit	0.7
Wirkungseintritt	Verzögert mit Max. nach 3-5 Tagen, da die präformierten Aldosteron-induzierten Proteine erst eliminiert werden müssen
Wirkdauer	48 – 72 Std.
Medikamenteninteraktionen	Hyperkaliämie wird bei Kombination mit ACE-Hemmern und beta-Blockern verstärkt

Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsevier Verlag, 11. Auflage

# Hintergrund

- Spironolakton ist ein kaliumsparendes Diuretikum.
- In der Gynäkologischen Endokrinologie setzen wir es off-label auch gerne ein bei
  - ❖ **Androgenisierung** iR des PCOS: 100 – 200 mg/Tag kontinuierlich
  - ❖ **PMS**: 200 mg/Tag ab Ovulation bis Menstruationsstart
- Frage: Hat Spironolakton einen günstigen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel?



## A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis

2017

Sandra Korol, BSc<sup>a,b</sup>, Fannie Mottet, BSc<sup>a,b,c</sup>, Sylvie Perreault, BPharm, PhD<sup>a,d</sup>, William L. Baker, PharmD, FCCP, FACC, FAHA<sup>e</sup>, Michel White, MD<sup>b,c</sup>, Simon de Denus, BPharm, MSc, PhD<sup>a,b,\*</sup>

- 72 Studien für qualitative Synthese
- 12 Studien für quantitative Synthese (Metaanalyse)
- Auswertung für 8 Situationen / Erkrankungen: **Gesunde**, Hypertonie, **Adipositas/Metabolisches Syndrom (MetS)**, **Diabetes mellitus**, Herzinsuffizienz, **PCOS/Hirsutismus**, Hyperaldosteronismus, Sonstiges

# Ergebnisse

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Gesunde	2 Studien, n=13-18, SPIRO 100 mg/d für 10-14 Tage, SPIRO <b>neutraler</b> Effekt auf Glukose iS, Insulin iS und HOMA-IR
Adipositas / MetS	8 Studien, n=8-156, SPIRO 25-75 mg/d für 1-9 Monate, SPIRO <b>neutraler</b> Effekt auf Glukose iS, Insulin iS, HOMA-IR, AUC Glukose, AUC Insulin etc.
Diabetes mellitus	20 Studien, n=16-268, SPIRO 25-50 mg/d für 8 Wochen bis 1 Jahr, SPIRO signifikant oder non-signifikant <b>negativer</b> Effekt auf Glykämie; Metaanalyse signifikant (crossover Studien) oder non-signifikant (Parallel-Studien) negativer Effekt auf HbA1c
PCOS / Hirsutismus	14 Studien, 14-198, SPIRO 50-200 mg/d für 2 Wochen bis 1 Jahr, SPIRO <b>neutraler</b> oder <b>günstiger</b> Effekt auf Glukose iS, Insulin iS, HOMA-IR, AUC Glukose, AUC Insulin etc.  <u>Hypothese</u> : Testosteron mit SPIRO ↓ > Glukosemetabolismus besser

# Studie

- Prospektive, randomisierte, open-label Studie an 108  $\emptyset$  27-jährigen Frauen mit PCOS (ESHRE/ASRM 2003-Kriterien)
- Intervention während 12 Wochen (Wo)
  - Metformin (**MET**) 1500 mg/Tag
  - Spironolakton (**SPIRO**) 40 mg/Tag
  - Kombination **MET** 1500 mg/Tag + **SPIRO** 40 mg/Tag
- 1° Endpunkt:  $\Delta$  HOMA-IR (Baseline – 12 Wochen)
- 2° Endpunkte:  $\Delta$  Blutdruck, Labor (u.a. LH/FSH, gesamt-Testosteron, freier Androgenindex (FAI), nüchtern-Glukose, nüchtern-Insulin, AUC Glukose, AUC Insulin), mod. Ferriman-Gallwey-Score, Gewicht & BMI, Compliance, Sicherheit

# Ergebnisse

	MET		SPIRO		MET + SPIRO	
	Wo 0	Wo 12	Wo 0	Wo 12	Wo 0	Wo 12
HOMA-IR	3.3 ± 2.3	1.9 ± 1.1*	3.0 ± 1.9	2.4 ± 1.1*	2.5 ± 1.6	1.7 ± 0.9*
LH/FSH	1.7 ± 0.9	1.4 ± 0.9*	1.9 ± 0.9	1.6 ± 0.8*	2.1 ± 0.9	1.9 ± 0.9*
Ges. Testo	2.3 ± 1.3	2.1 ± 0.9*	2.1 ± 0.8	1.8 ± 0.7*	2.5 ± 1.0	1.9 ± 0.6*
Gewicht	63.2 ± 12.4	61.8 ± 11.6*	65.5 ± 16.8	63.7 ± 16.2*	56.5 ± 9.0	54.6 ± 8.8

Kein Unterschied: Blutdruck, Hirsutismus, BMI, nüchtern-Glukose

\* = p<0.05

Der **Gruppenvergleich** nach **12 Wochen** ergab

- Kein signifikanter Unterschied zw. MET und SPIRO
- MET+SPIRO ist signifikant besser als MET: HOMA-IR, gesamt-Testosteron, FAI, AUC Insulin
- MET+SPIRO ist signifikant besser als SPIRO: HOMA-IR, gesamt-Testosteron, FAI, nüchtern-Glukose, AUC Insulin

# Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Spironolakton ist ein kompetitiver Androgenrezeptorblocker  
> off-label-use bei Androgenisierung iR PCOS etabliert.
- Spironolakton hat einen neutralen bzw. günstigen Einfluss auf den Glukosemetabolismus beim PCOS, nicht aber beim Diabetes mellitus!
- Beim PCOS hat Spironolakton nach 12 Wochen folgende Effekte:
  - ❖ HOMA-IR↓, LH/FSH↓, gesamt-Testosteron↓, Gewicht↓
  - ❖ und ist darin äquipotent zu Metformin alleine,
  - ❖ wobei die **Kombination** mit Metformin bzgl. Hormon- und Stoffwechselfparameter noch **effektiver** ist (nicht aber bzgl. Gewicht)
- Spironolakton evtl. zurückhaltend beim PCOS mit Diabetes mellitus.
- Offene Fragen: Welchen Einfluss haben höhere Spironolakton-Dosen? Längere Therapiedauern? 3er Kombination mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva?

# Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



# ***Gynäkologische Endokrinologie***

Weltkongresse **2022**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

***Proff. Dr. Petra  
Stute und Dr.  
Michael von  
Wolff***

***u<sup>v</sup>***

**b  
UNIVERSITÄT  
BERN**



*Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-  
Frauenklinik*

# Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Antioxidantien bei männlicher Subfertilität**

**POI – gibt es neue Therapien?**

**Relugolix + Activelle: eine neues Präparat zur  
Behandlung der Nebenwirkungen von  
Myomen**

# Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



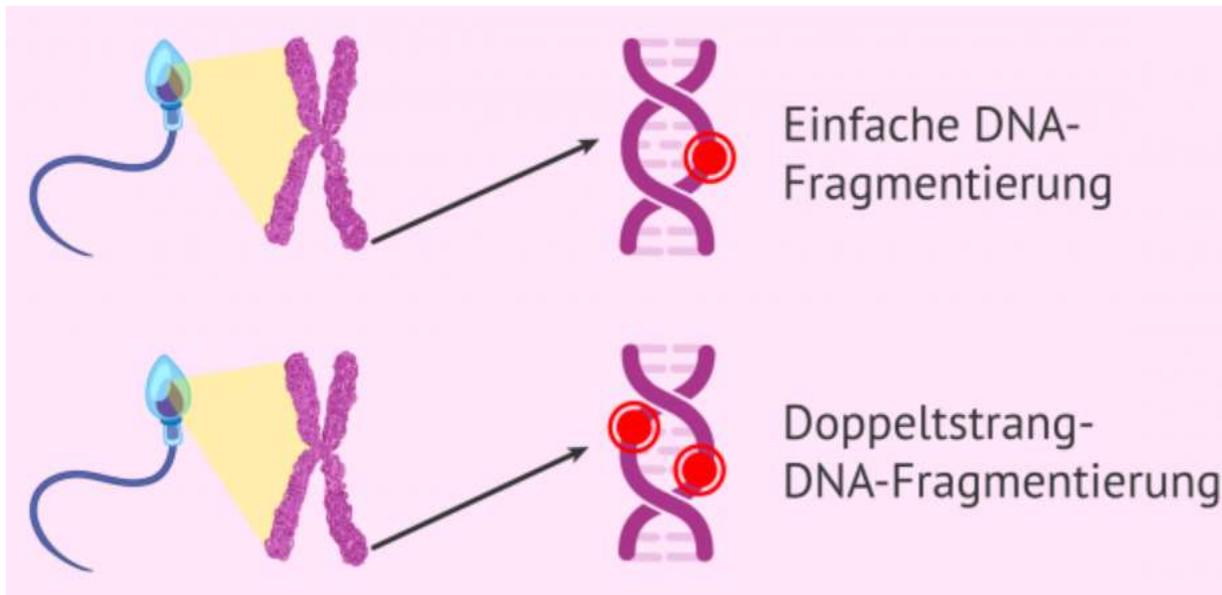
## **Antioxidantien bei männlicher Subfertilität**

**POI – gibt es neue Therapien?**

**Relugolix + Activelse: ein neues Präparat zur  
Behandlung der Nebenwirkungen von  
Myomen**

# Sperma-DNA-Fragmentierung (SDF)

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Eine DNA-Fragmentierung während der Meiose ist physiologisch, um einen Crossover der Chromatiden zu ermöglichen. Die Fragmentierung wird jedoch normalerweise während der Spermio-genese repariert.**

# Ursachen einer erhöhten (> ca. 20%) SDF

**Eine übermäßige SDF reifer Spermien kann auftreten:**

- bei einer abnormen Apoptose, d.h. wenn Spermien, die apoptotisch («abgebaut») werden sollten, die Apoptose und den damit einhergehenden DNA-Abbau durch Endonukleasen überstehen und im Hoden freigesetzt werden,
- wenn die physiologische DNA-Fragmentierung bei der Chromatinkompaktierung der Spermien nicht repariert wird,
- wenn ein zu starker oxidativer Stress auf die Spermio-genese und die im Hoden gelagerten Spermien wirkt.

# Ursachen für eine erhöhte SDF sind....



**sowie:**

- **Adipositas**
- **Varikozelen**

# Eine erhöhte SDF ist assoziiert mit....

- schlechteren Spermogramm-Parametern,
- geringeren Spontan-Schwangerschaftsraten,
- geringeren IVF-Erfolgsraten,
- habituellen Aborten.

**Allerdings sind diese Zusammenhänge nicht eindeutig bewiesen.**

# Denkbare Therapien bei erhöhtem SDF....

- **Behandlung einer testikulären Infektion,**
- **Varikozelen-OP,**
- **ICSI,**
- **Verwendung von TESE-Spermien.**
  
- **Lifestyle-Modifikation (Gewichtsabnahme, Nikotinvermeidung),**
- **Wiederholte Ejakulationen (Verringerung der Spermienverweildauer im Nebenhoden),**
- **Antioxidantien.....**

# Fragestellungen

**Macht die Gabe von Antioxidantien Sinn?**

**Und wenn ja, wann und wie?**

# Cochrane – «das Mass aller Dinge»

**90 RCTs (davon 20 Studien zur SS-Rate, 12 zur Geburtenrate), 10.303 subfertile Männer 18-65 Jahre, Studienrecherche am 15.02.2021**

**Untersucht wurde der Effekt von Anti-Oxidantien auf folgende Faktoren:**

- **Lebendgeburtenrate**
- **Klinische Schwangerschaftsrate**
- **Abortrate**
- **Nebenwirkungen**
- **Spermienkonzentration**
- **Spermienmotilität**
- **DNA-Fragmentierung**

De Ligny et al., Cochrane, 2022

# Signifikante Ergebnisse

Faktoren	Signifikanter Effekt, generell	Effekt in Prozentangaben	Signifikanter Effekt einzelner Antioxidantinten*
Lebendgeburtenrate	<b>OR 1.43</b> (95% CI 1.07-1.91)	16% ->17-27%	Vit E, Zn
Schwangerschaftsrate	<b>OR 1.89</b> (95% CI 1.45-2.47)	15% -> 20-30%	Vit E, Zn, Kombis
Abortrate	Nein	-	-
Gastrointestinale Nebenwirkungen	<b>OR 2.7</b> (95% CI: 1.46-4.99)	2% -> 2-7%	n.a.
Spermienkonzentration	n.a.	n.a.	Vit E, Zn
Spermienmotilität	n.a.	n.a.	Vit E, Zn, Carnithin, NAC, Selen, Kombis
DNA-Fragmentierung	n.a.	n.a.	Vit E

\*Zn= Zink; NAC=N-Acetylcystein; Kombis = Kombinationspräparate

# Schlussfolgerung der Cochrane-Studie

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Sehr niedrige Evidenz bzgl. Verbesserung der Lebendgeburtenrate.
- Niedrige Evidenz bzgl. Verbesserung der Schwangerschaftsrate.
- Keine Evidenz bzgl. der Abortrate.

***«Patienten sollten darüber informiert werden, dass die Wirksamkeit von Antioxidantien bei subfertilen Männern aufgrund einer insuffizienten Studienlage kontrovers ist».***

De Ligny et al., Cochrane, 2022

**Und was machen wir mit dieser Schlussfolgerung?  
Sollten wir Präparate mit Antioxidantien geben?**

# Beispiele von Präparaten auf dem Markt

## Elevit for Men®

## Proxeed®Plus

Vitamin B6	1,3 mg
Vitamin B12	2,4 µg
Vitamin C	180 mg
Vitamin E	30 mg
Folsäure	400 µg
Zink	15 mg
Selen	60 µg
Carnitin	50 mg
Lycopin	6 mg

Vitamin C	90 mg
Vitamin B12	1,5 µg
Folsäure	200 µg
Zink	10 mg
Selen	50 µg
L-Carnitin	1000 mg
Coenzym Q10	20 mg

**Derzeit wird ein Präparat von unserer Abteilung entwickelt.**

# Effekt von Antioxidantien – Plazebo-kontrollierte RCTs

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Lenzi et al., Fertil Steril 2004:

Probanden: **60** Männer mit Athenozoospermie

Therapie: 6 Monate L-Carnitin (2g/T) and L-Acetyl-Carnitin (1 g/d)

**Effekte: Verbesserung auch in der Plazebogruppe, stärker im Verumarm**

Balercia et al., Fertil Steril 2005:

Probanden: **60** Männer mit Athenozoospermie

Therapie: 6 Monate L-Carnitin (2-3g/T) and L-Acetyl-Carnitin (1 g/d)

**Effekte: Verbesserung der Motilität im Verumarm**

Sigman et al., Fertil Steril 2006:

Probanden: **21** Männer mit Athenozoospermie

Therapie: 6 Monate Carnitin (2g/T) and L-Acetyl-Carnitin (1 g/d)

**Effekte: Keine Verbesserung**

# Effekt von Proxeed® Plus – Plazebo-kontrollierte RCTs

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Busetto et al., Andrologia 2017:

Probanden: **94** Männer mit Oligoatheno und/oder Teratozoospermie

Therapie: 6 Monate **2** Beutel Proxeed plus

**Effekte: Verbesserung der Konzentration und Motilität im Verumarm**

Micic et al., Andrologia 2019:

Probanden: **175** Männer mit Oligoathenozoospermie

Therapie: 6 Monate **1** Beutel Proxeed plus

**Effekte: Verbesserung der progressiven Motilität und Vitalität sowie Reduktion der DNA-Fragmentierung im Verumarm**

# Fazit für die Praxis

**Bei einem idiopathisch eingeschränkten Spermogramm, insbesondere bei einer Asthenozoospermie und bei einer erhöhten Sperma-DNA-Fragmentierung verbessert die hochdosierte Gabe von Anti-Oxidantien die Motilität und die DNA-Fragmentierung.**

**Allerdings:**

**Unklar ist, ob die Antioxidantien wirklich die Konzeptionschance erhöhen.**

# Ausblick

**Unser eigenes Präparat ist ab Herbst bei der Apotheke *Vitaluce* (Luzern, [www.vitaluce-apotheke.ch](http://www.vitaluce-apotheke.ch)) erhältlich.**

**Wir werden:**

- **Männern mit einer Subfertilität eine Analyse der DNA-Fragmentierung anbieten,**
- **den Männern bei einer erhöhten Fragmentierung das Präparat vorschlagen,**
- **den Effekt des Präparates auf die DNA-Fragmentierung und die Erfolgsrate untersuchen,**
- **den Effekt mit der Ernährung korrelieren.**

**Die Fragen werden sein:**

- **Bei wem hilft die Einnahme eines Antioxidans?**
- **Wer sollte es längerfristig nehmen, wer kann es nach 6 Monaten absetzen?**

# Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Antioxidantien bei männlicher Subfertilität

### POI – gibt es neue Therapien?

### Relugolix + Activelle: ein neues Präparat zur Behandlung der Nebenwirkungen von Myomen



## Diagnostische Kriterien gemäss ESHRE Guideline 2016:

- Alter <40J
- $\geq 4$  Monate sekundäre Amenorrhoe
- FSH >25U/L, zweimalig, Zeitabstand > 4 Wochen

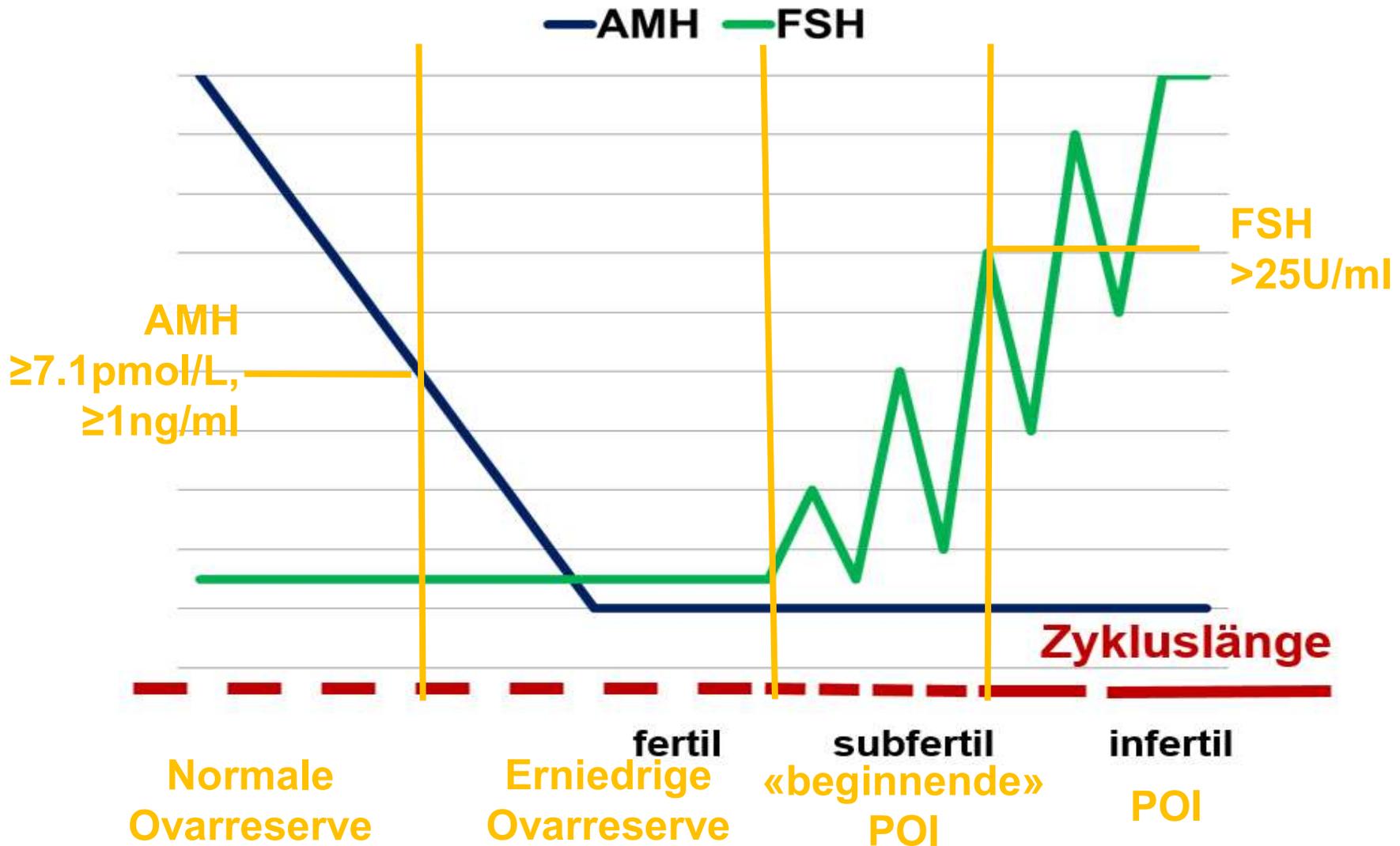
### Beachte:

- FSH oft >40U/L, aber bei Autoimmun-POI oft niedriger. Deswegen Cut off in der ESHRE Guideline nur 25U/L.
- AMH kein POI-Marker, da AMH bereits nicht mehr nachweisbar ist ca. 5J vor der Menopause.

# Stadien der Ovarreserve

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



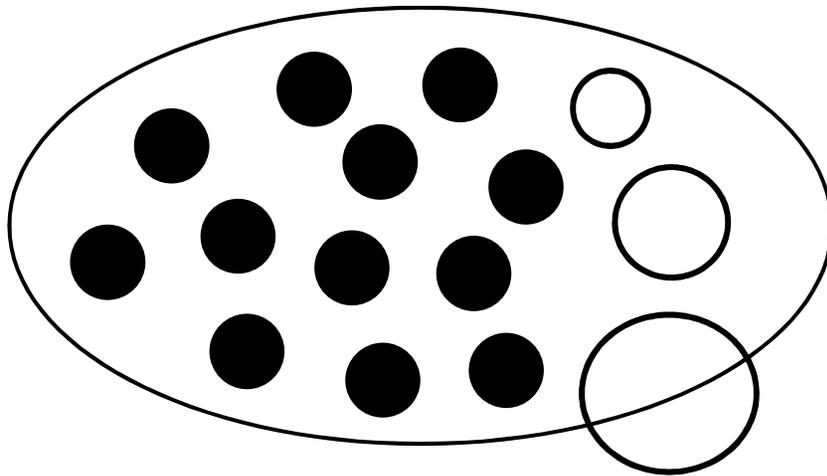
# Therapiemodelle

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Normale Ovarreserve

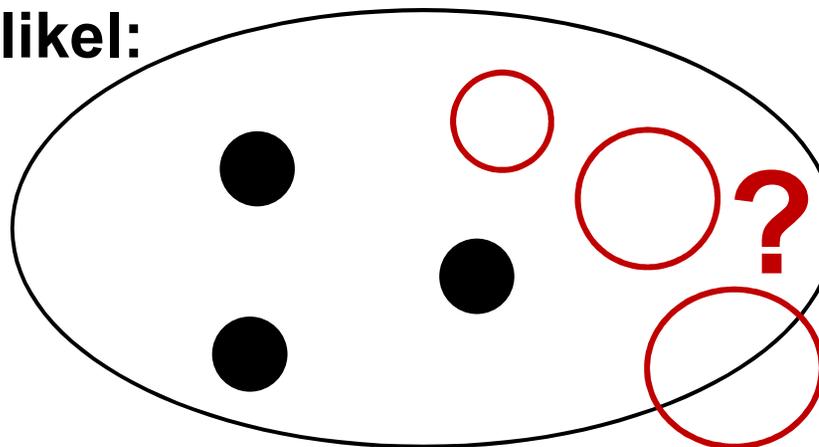


## «Definitive» POI



## «beginnende», «frühe» POI, noch einige Follikel:

2. Gewebe-aktivierung



3. Platelet rich plasma (PRP)



1. Androgenstimulation

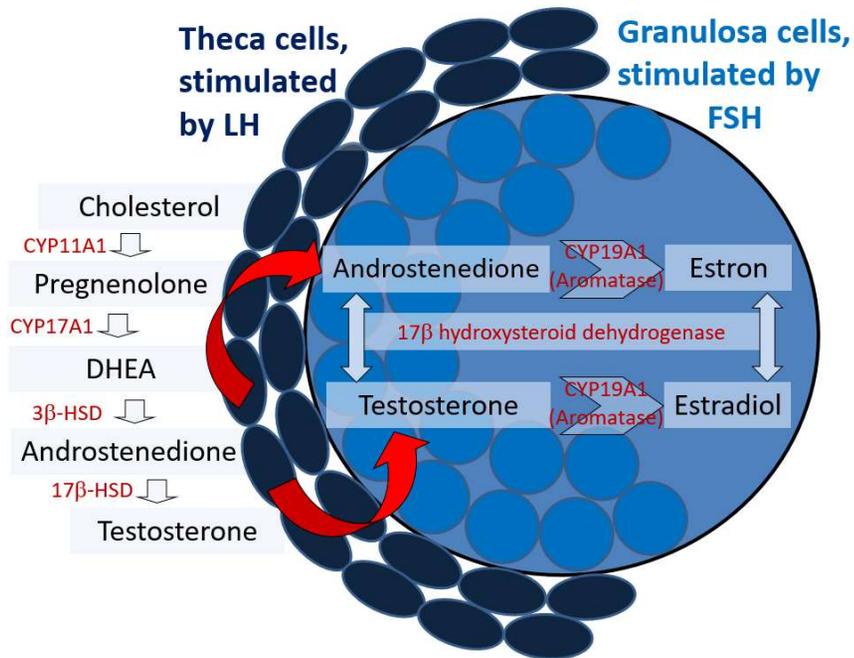


# 1. Androgenstimulation

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

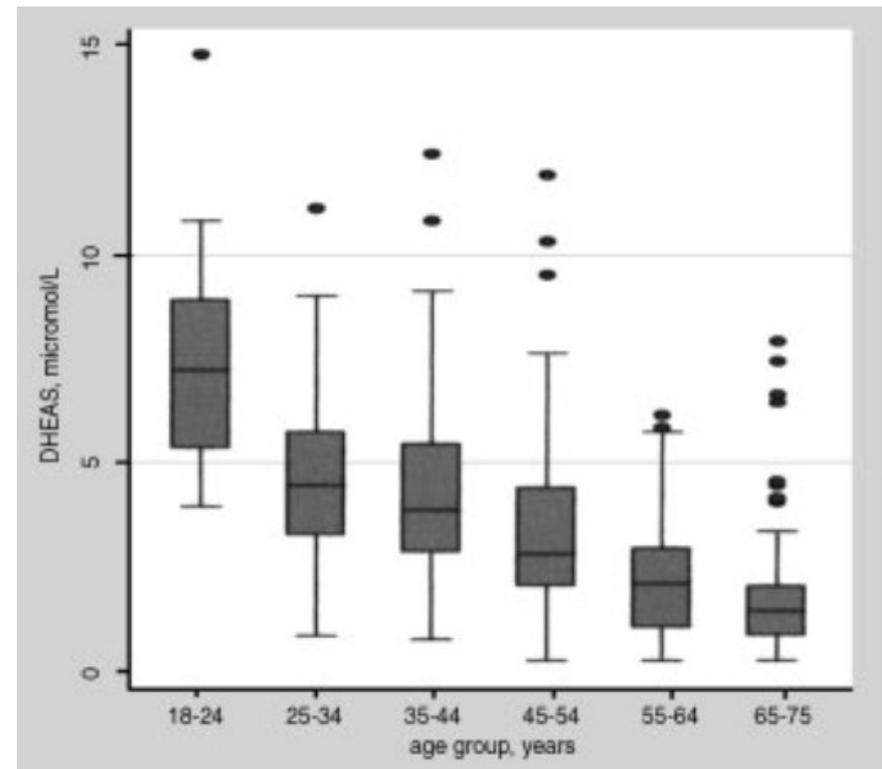


## Follikuläre Steroidbiosynthese



Natural cycle and Minimal Stimulation IVF – from Physiology to Clinical Practice. Ed. M. von Wolff, Springer, in press

## DHEAS-Normwerte

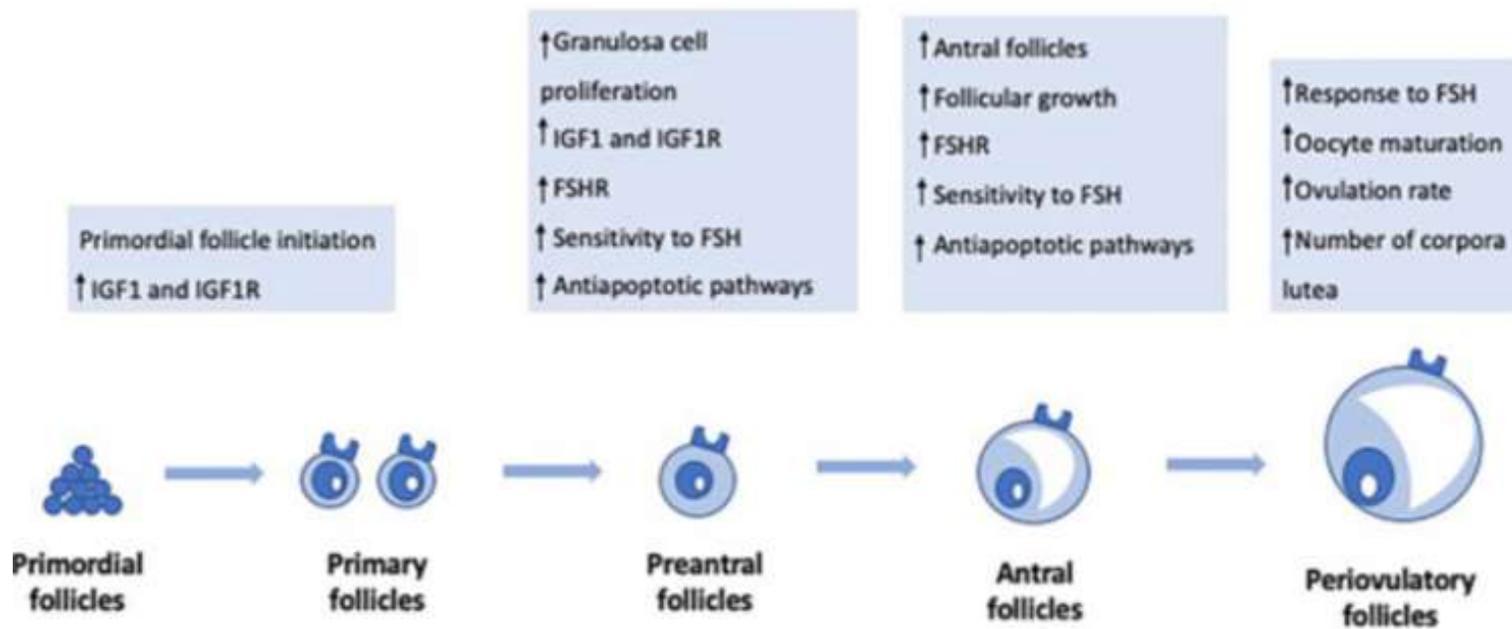


Dawison & Bell, Sem Reprod Med, 2006

**DHEA: gebildet insbesondere in den Follikeln und im adrenalen Cortex.**

# Androgene sind wichtig für die Follikulogenese

Androgene induzieren im Tiermodell die Transition von Primordial- in Primärfollikel und von Primär- in Sekundärfollikel.



Neves, Front Endocrinol, 2021

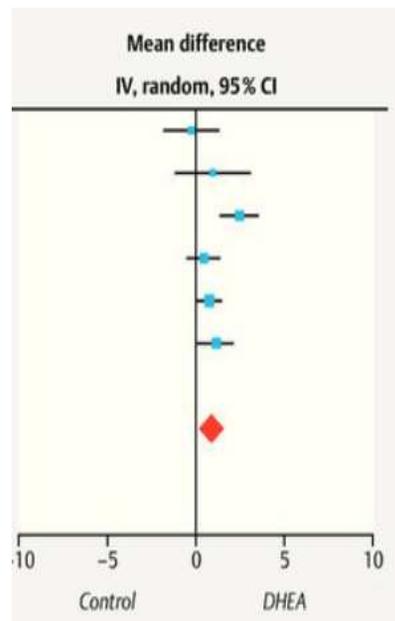
Bei poor respondern sind Androgenkonzentrationen erniedrigt, wahrscheinlich aufgrund der geringen Follikelzahl (Gleicher et al., Hum Reprod 2013).

# Androgene verbessern die IVF bei poor respondern

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

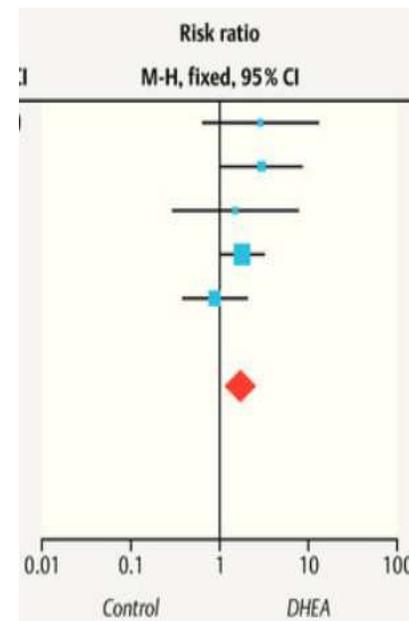


Effekt von DHEA auf die Eizellzahl bei einer IVF-Poor response



**RR 1.27**  
(95% CI: 1.01-1.61)

Effekt von DHEA auf die IVF-Lebend-Geburtenrate



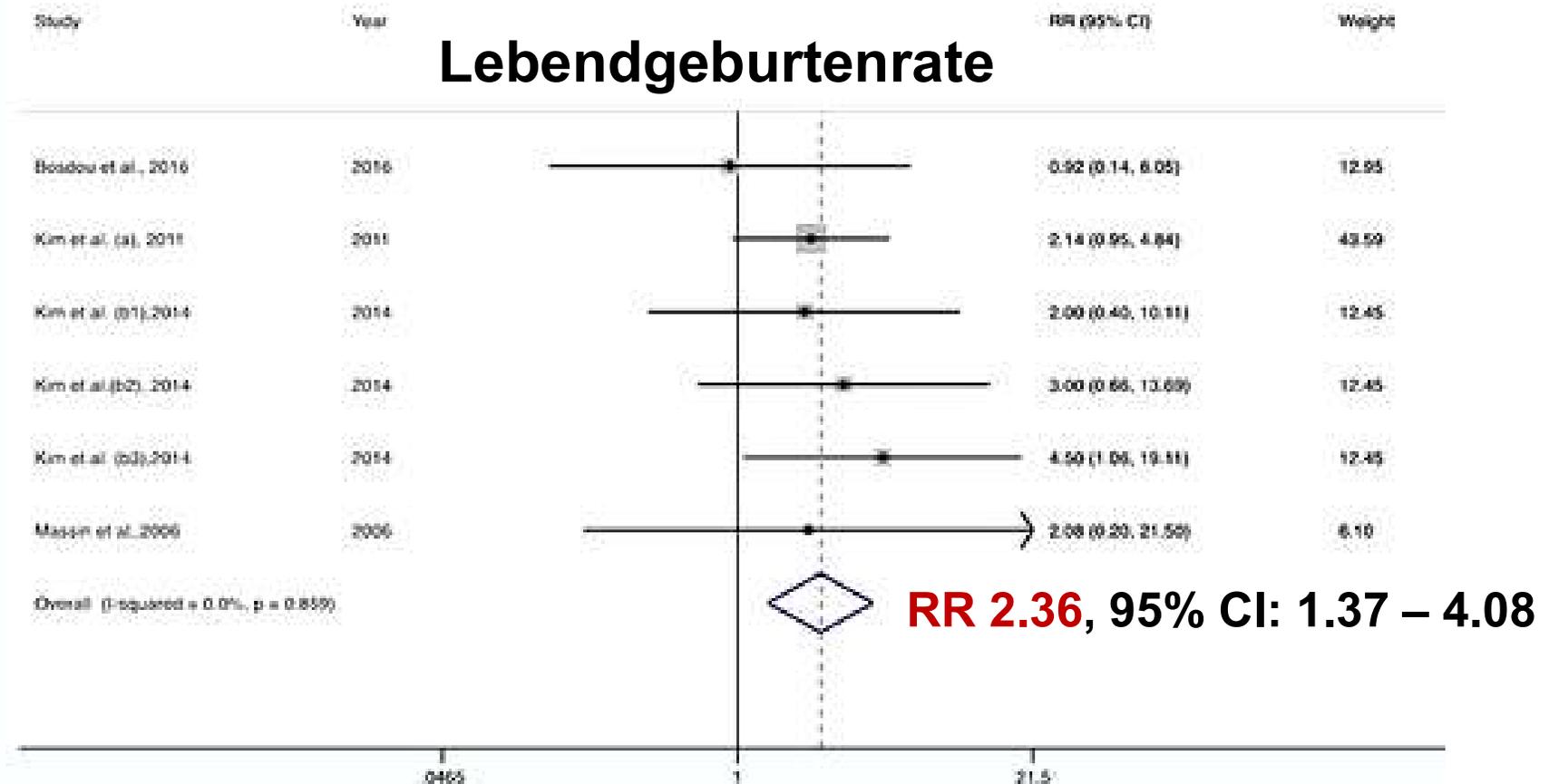
**RR 1.76**  
(95% CI: 1.17-2.63)

# Neue Studie: ESHRE 2022: Karsika et al., O-127

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



IVF, 8 RCTs (2006-2021), 760 Frauen. Transdermales Testosteron, 1%, 10-12.5mg/Tag. 10-56 Tage



# Androgene - Schlussfolgerung

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Bei einer IVF-Therapie erhöhen Androgene bei poor responders möglicherweise die Erfolgsrate. Die Datenlage ist aber kontrovers.**

**Grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen zufolge könnte es auch einen positiven Effekt bei Frauen mit einer Hypoandrogenämie im Sponanzklus geben.**

**Aufgrund dessen gehen wir in Bern wie folgt vor: .....**

# Adrogene - Schlussfolgerung

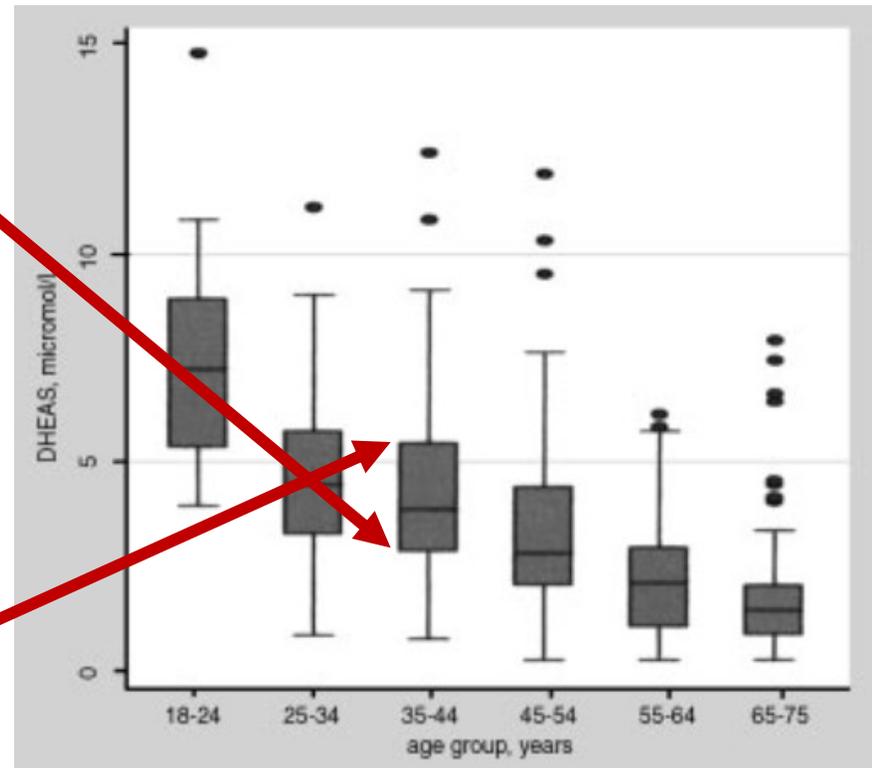
Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Bei einer **IVF-Poor response** oder bei einer **beginnenden POI** mit **unreg. Zyklen** (zur Normalisierung der DHEAS-Konz.):

Falls DHEAS-Konz < ca.  
3  $\mu\text{mol/L}$ /100 $\mu\text{g/dl}$  (25.  
Perzentil):

Gabe von DHEA  
10mg/Tag, ggf. steigern,  
bis DHEA-Konz. auf dem  
75. Perzentil 30-jähriger  
Frauen liegt (ca. 6  
 $\mu\text{mol/L}$ /200 $\mu\text{g/dl}$ ).



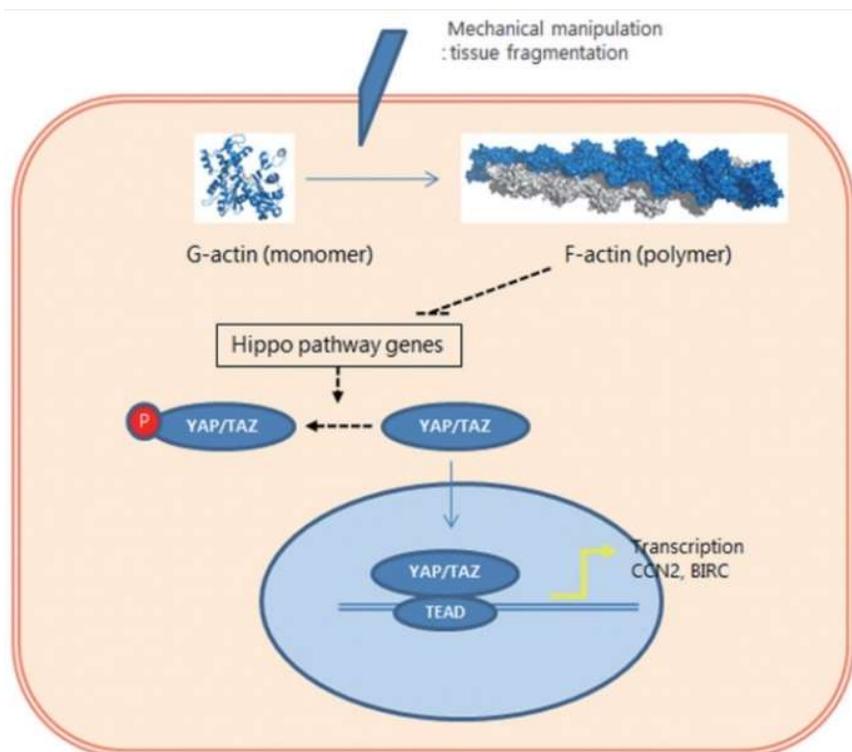
**Auch für unregelmässige Spontanzyklen?**

## 2. Gewebeaktivierung

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Hippo-Pathway: Begrenzt das Wachstum von Gewebe und reguliert somit u.a. die Grösse von Organen.**



**Mechanische Gewebedestruktion mit Hemmung des Hippo-Pathways** durch Bildung von Actin-Polymeren oder **Medikamentöse Hemmung des Hippo-Pathways** von Ovargewebe in vitro: Aktivierung von YAP, ein Transkriptions-Co-Faktor, dadurch Bildung von Proliferationsfaktoren und Hemmung von Apoptosefaktoren, dadurch **Follikulogenese**.

Lee & Chang, Clin Exp Reprod Med, 2019

**Mechanische Gewebeaktivierung:** Lunding et al., Hum Reprod 2019:

RCT: 20 Frauen mit AMH < 5pmol/L, mit noch regelmässigen Zyklen. Ovargewebe wurde entnommen, mechanisch aktiviert und in eine peritoneale Tasche transplantiert.

Gemessen wurde die Anzahl von Follikeln bei einer IVF.

**Die Zahl an Follikeln <12mm stieg durch mechanische Gewebeaktivierung nicht an.**

Somit scheint diese Technik nicht erfolgreich zu sein.

**Medikamentöse Gewebeaktivierung in vitro:  
Ebenso keine hinreichende Evidenz für einen Effekt.**

# 3. Platelet rich plasma (PRP)

**Was ist das?**

**Wie wird es hergestellt?**

**Ist es schon im klinischen Einsatz?**

**PRP bei einer POI?**

**Gibt es noch offene Fragen?**

# Was ist das?

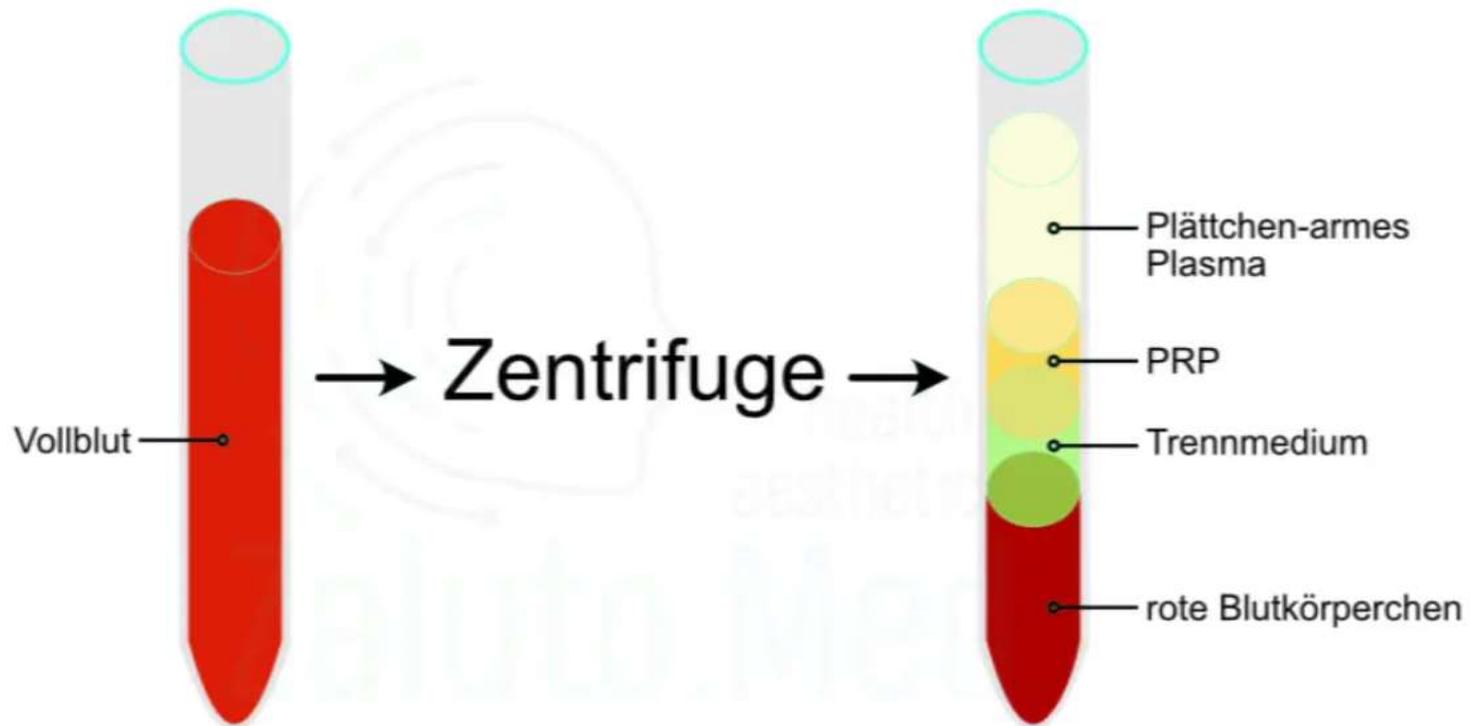
**Platelet Rich Plasma (PRP)** ist mit Blutplättchen (Thrombozyten) angereichertes Blutplasma.

PRP setzt eine Vielzahl von Faktoren frei (Vascular endothelial growth factor (VEGF), Wachstumsfaktoren (TGF etc.)), die Reparaturmechanismen des Gewebes aktivieren.

Aufgrund dessen wird angenommen, dass auch die Follikulogenese aktiviert werden könnte, zumal eine Vielzahl dieser Faktoren auch auf die Follikulogenese wirken.

# Wie wird es hergestellt?

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



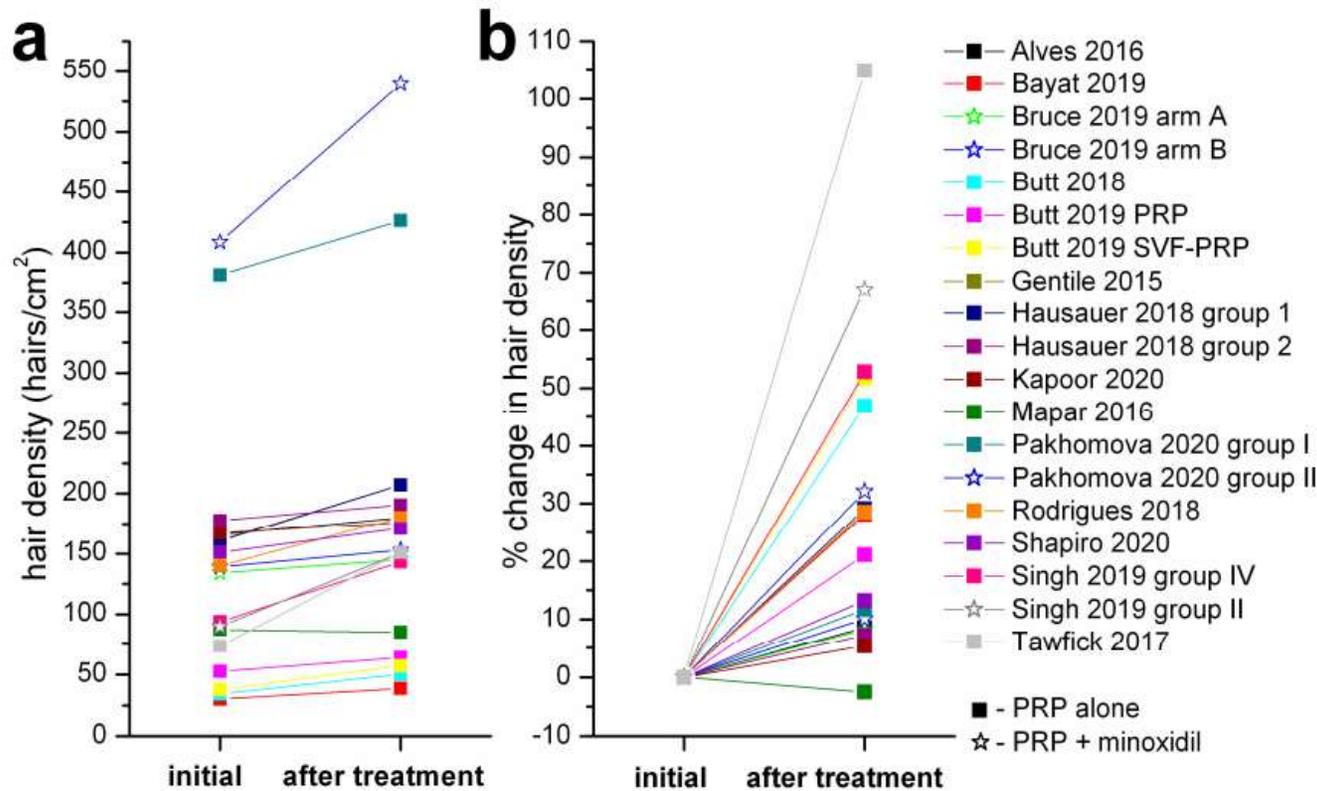
<https://zaluto-med.de/aesthetik/prp/>

# Ist es schon im klinischen Einsatz?: Alopezie

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## PRP bei androgenetischer Alopezie (19 RCTs mit mehreren subkutanen Injektionen über mehrere Monate)



**PRP  
scheint  
einen  
Effekt zu  
haben.**

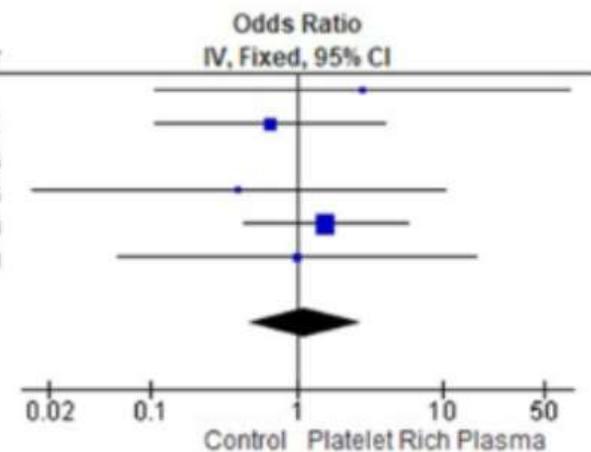
Georgescu et al.,  
J Personalized  
Medicine, 2022

# Ist es schon im klinischen Einsatz?: Orthopädie

## PRP bei Ruptur der Achillessehne (6 RCTs)

### Risiko einer Re-Ruptur

Study or Subgroup	Platelet Rich Plasma		Control		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, Fixed, 95% CI		
Shepull 2011	1	16	0	14	7.7%	2.81 [0.11, 74.56]		2011
Kaniki 2014	2	73	3	72	24.9%	0.65 [0.11, 4.00]		2014
De Carli 2016	0	15	0	15		Not estimable		2016
Zou 2016	0	16	1	20	7.7%	0.39 [0.02, 10.33]		2016
Keene 2019	6	113	4	116	49.4%	1.57 [0.43, 5.72]		2019
Boesen 2020	1	20	1	20	10.2%	1.00 [0.06, 17.18]		2020
<b>Total (95% CI)</b>		<b>253</b>		<b>257</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.13 [0.46, 2.80]</b>		
Total events	10		9					
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.31$ , $\text{df} = 4$ ( $P = 0.86$ ); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.26$ ( $P = 0.79$ )								



**PRP hat keinen Effekt.**

Boksh et al., The Foot, 2022

# PRP bei einer POI?

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**PRP wird aus dem Blut der Patientin gewonnen und dann meist laparoskopisch (ggf. auch transvaginal möglich) in die Ovarien injiziert.**

# PRP bei einer POI – diverse Studien

- **7 Tierversuchsstudien**
- **17 nicht kontrollierte, nicht randomisierte Humanstudien.**

## **Ergebnisse:**

- Verbesserung der Follikeldichte
- Verbesserung der Hormonwerte

Seckin et al., J Assist Reprod Genet, 2022

# PRP bei einer POI – kontrollierte Studien

- **3 prospektive, kontrollierte, nicht randomisierte Studien.**
- **Aber keine RCTs bisher.**

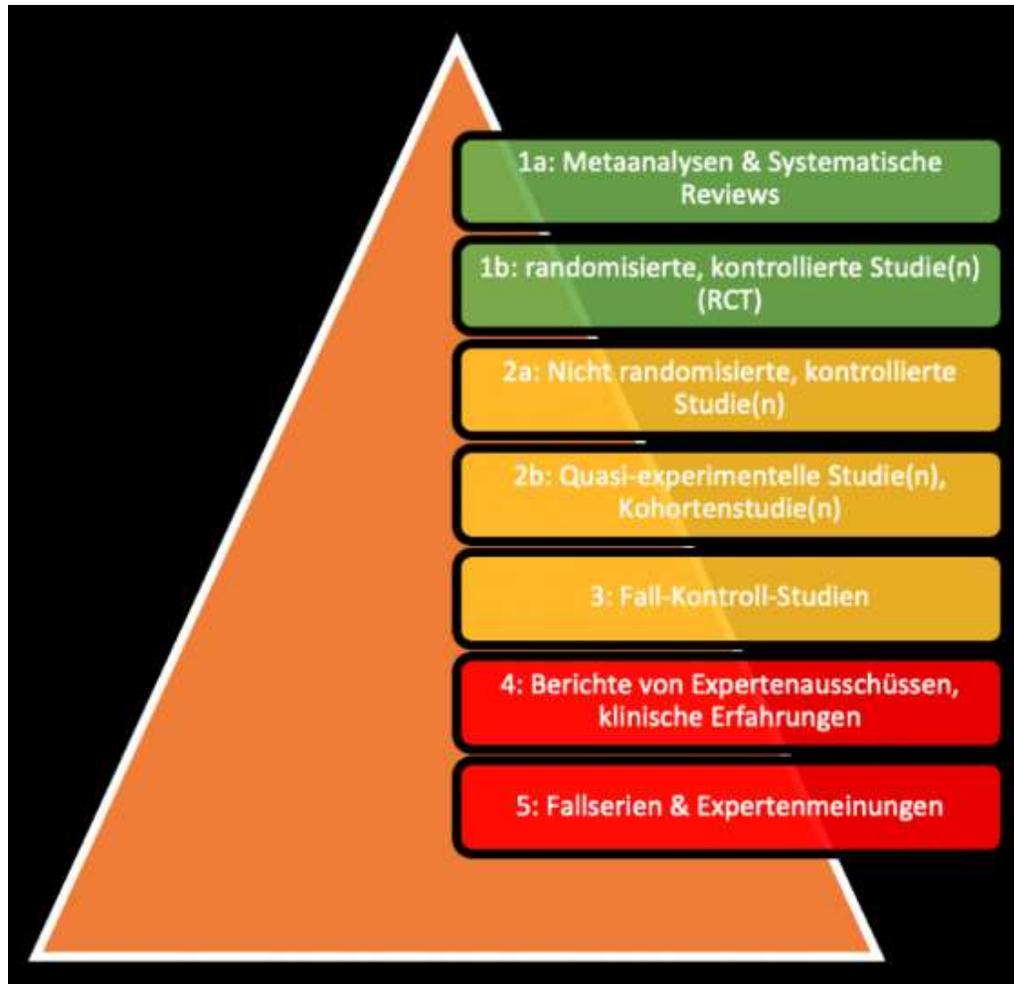
## **Ergebnisse der 3 Studien:**

- 40, 83, 120 Patientinnen
- Injektionsmenge pro Ovar: 3-5ml, 200µl, 4ml
- Follow up: 2, 12, 3 Monate
- 2 von 3 Studien Verbesserung der Hormonwerte
- Keine signifikante Verbesserung der Schwangerschaftsraten

Seckin et al., J Assist Reprod Genet, 2022

# PRP-bisherige Studien

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



## Interpretation:

Es gibt eine begrenzte Evidenz, dass eine PRP-Therapie von Nutzen sein könnte.

Die 3 Studien mit dem höchsten Evidenzlevel (= 2a) zeigten aber keine Verbesserung der Geburtenrate.

# PRP-ungelöste Fragen

- **Funktioniert es wirklich?**
- **Bei welcher Ovar-Rest-Reserve könnte es funktionieren?**
- **Wie ist es zu applizieren: laparoskopisch oder vaginal?**
- **Wie viel PRP ist zu applizieren?**
- **Muss es aktiviert werden oder nicht?**
- **Injektion wie oft: 1x/Monat, alle 3 Monate?**
- **Gibt es Risiken durch die Injektion und durch die Stimulation des Gewebes mit PRP?**
- **Was würde es kosten? Wer bezahlt die Therapie?**

# Zusammenfassung

- **Es gibt weiterhin keine effektiven Therapien, um bei einer POI mit einer geringen Ovar-Rest-Reserve die Follikulogenese zu aktivieren.**
- **Allerdings gibt es kreative Therapieansätze.**
- **Von diesen ist die Gabe von Androgenen nicht-invasiv, alle anderen Therapieansätze sind invasiv und sollten nur innerhalb von Studien durchgeführt werden.**
- **Gut etabliert und erfolgreich ist hingegen die Eizellspende.**

# Agenda

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Antioxidantien bei männlicher Subfertilität**

**POI – gibt es neue Therapien?**

**Relugolix + Activelle: ein neues Präparat zur  
Behandlung der Nebenwirkungen von  
Myomen**

# Hintergrund

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**GnRH-Agonisten reduzieren die Myomgröße und ebenso uterine Blutungen.** (Lethaby, et al., Cochrane Database Syst Rev. 2017).

**Aber:** GnRH-Agonisten führen zu Hitzewallungen und zu einer Reduktion der Knochenmasse und sind nur zur Behandlung vor einer Myomentfernung zugelassen.

**Ulipristal (SPRM) reduziert in gleicher Weise die Myomgröße um rund 40% und ebenso uterine Blutungen, verursacht aber weniger Hitzewallungen** (Donnez et al., New Eng J Med., 2012; PEARL-Studien).

**Aber:** Ulipristal kann zu schweren Leberfunktionsstörungen führen und ist in der Schweiz nicht mehr auf dem Markt.

# Hintergrund

**Somit fehlt derzeit ein effektives Präparat zur Behandlung von Myomen und deren Nebenwirkungen.**

**Kann Ryeqo, die Kombination des oralen GnRH-Antagonisten Relugolix (40mg) und den HRT-Inhaltsstoffen von «Aktivelle®» (1mg Estradiol 1mg plus 0.5mg NETA ) die Lücke füllen?**  
(klinisch entspricht es in der Wirkung einem GnRH-Agonisten plus Aktivelle® als Add back).

**Zulassung in Europa und den USA seit 2021:**

**EMA:** Zulassung für Myom-bedingte moderate bis starke Blutungen und Schmerzen.

**FDA:** Zulassung für Myom-bedingte starke Blutungen.

**In der Schweiz wurde inzwischen die Zulassung beantragt.**

# Wirksamkeit von Relugolix

**Vergleich 40mg des GnRH-Antagonisten Relugolix (ohne HRT) mit GnRH-Agonisten Leuprorelin über 6 Monate:**

**Gleiche Effektivität bzgl. Reduktion der Blutungsstärke und der Myomgröße (Reduktion der Myomgröße um ca. 50%) (Osuga et al., Obstet Gynecol 2019).**

# Wirksamkeit von Ryeqo

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Ryequo**

**(d.h. die Kombination von Relugolox mit  
Aktivelle®)**

**verringert nicht die Myomgröße.**

Al-Hendy et al., N Engl J Med., 2021

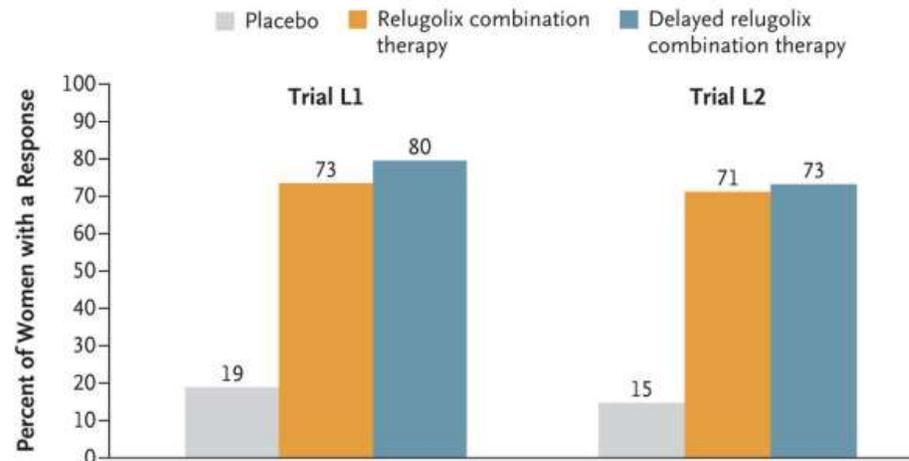
# Wirksamkeit von Ryeqo

Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Anteil der Frauen, die nach einer 24-wöchigen Behandlung eine Blutungsreduktion von  $\geq 50\%$  aufwiesen (siehe in der Abb.: «Relugolix- combination therapy, Trial L1 und Trial L2: 2 konsekutive Studien mit gleichem Design).**



**Ryeqo verringert die Blutungsstärke**

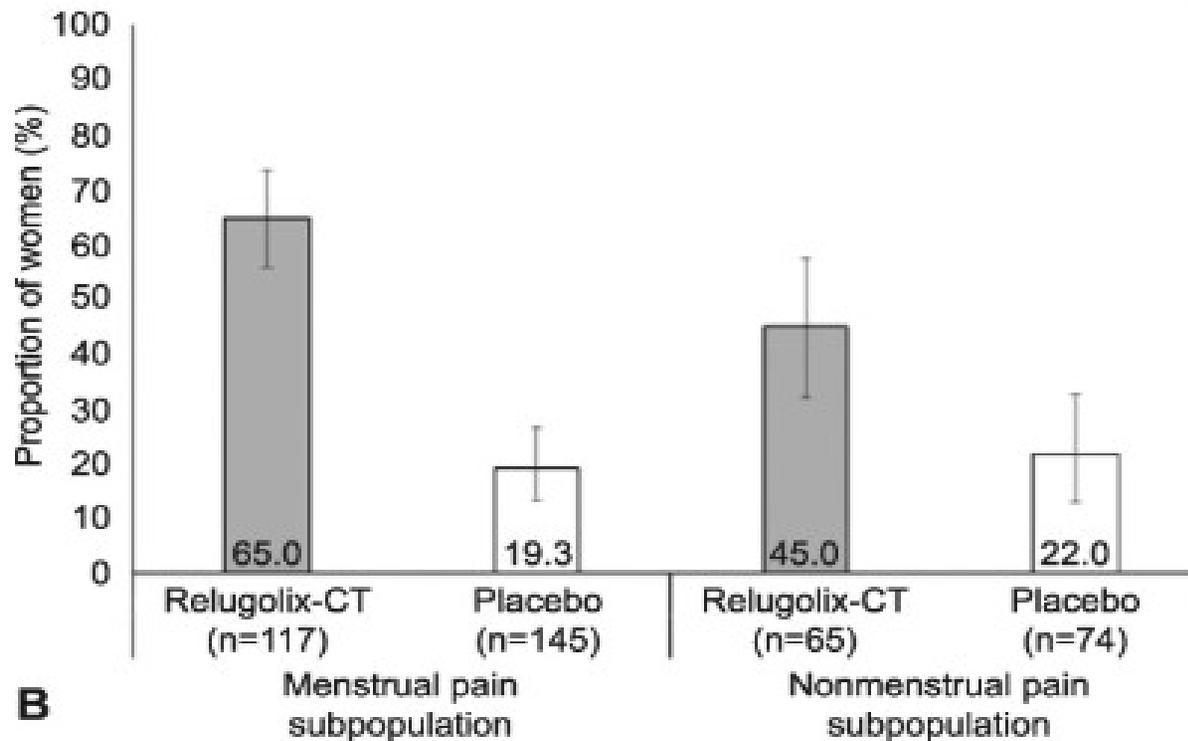
	No. of Patients	127	128	132	129	125	127
Difference vs. Placebo — percentage points (95% CI)			55 (44–65)	61 (51–70)		56 (46–66)	58 (49–68)
P Value vs. Placebo			<0.001			<0.001	

# Wirksamkeit von Ryeqo

Weltkongresse 2022  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Anteil der Frauen, die nach einer 24-wöchigen Behandlung nur noch minimale/keine Schmerzen mehr verspürten (Frauen mit Schmerzen bei der Mens (Menstrual pain) und Frauen mit Schmerzen auch ausserhalb der Mens (nonmenstrual pain)):**



**Ryeqo  
verringert  
Myom-  
assoziierte  
Schmerzen.**

# Wirksamkeit von Ryeqo

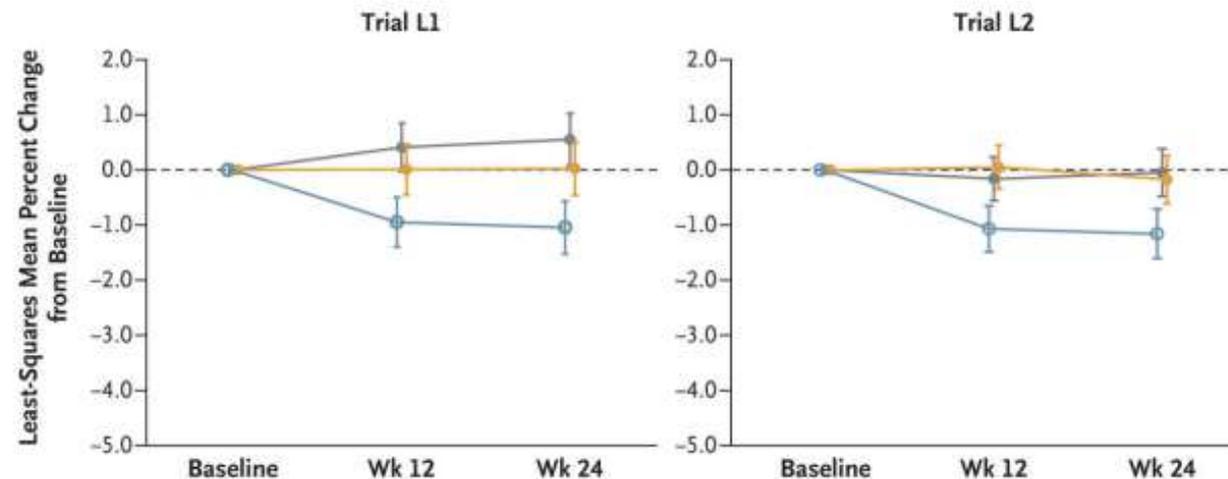
Weltkongresse 2022

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Knochendichte nach einer 24-wöchigen Behandlung** (siehe in der Abb.: «Relugolix- combination therapy, Trial L1 und Trial L2: 2 konsekutive Studien mit gleichem Design).

**Ryeqo verringert nur minimal die Knochendichte.**



Placebo — No.	127	104	103	129	102	95
Relugolix Combination Therapy — No.	128	102	100	126	104	98
Difference vs. Placebo — percentage points (95% CI)		-0.4 (-1.0 to 0.2)	-0.5 (-1.2 to 0.1)		0.2 (-0.3 to 0.7)	-0.1 (-0.7 to 0.5)
Delayed Relugolix Combination Therapy — No.	132	100	98	125	93	92
Difference vs. Placebo — percentage points (95% CI)		-1.4 (-1.9 to -0.8)	-1.6 (-2.2 to -1.0)		-0.9 (-1.5 to -0.4)	-1.1 (-1.7 to -0.5)

# Wirksamkeit von Ryego - Zusammenfassung

**Vergleich 40mg Relugolix (mit HRT) mit Plazebo über 24 Wochen.** (Al-Hendy et al., N Engl J Med,., 2022: *Liberty*-Studien, Stewart et al., Obstet Gynecol 2022).

## Die Studien zeigten:

- Deutliche Reduktion der Blutungsstärke bei 73% vs. 19% der Frauen (primärer Endpunkt).
- Reduktion Menstruations-abhängiger Schmerz (Relugolix: 65% fast ohne Schmerzen vs. 19% bei Plazebo).
- Reduktion Nicht-Menstruationsabhängiger Schmerz (Relugolix: 45% fast ohne Schmerzen vs. 22% bei Plazebo) (Sekundärer Endpunkt).
- Nur minimale Abnahme der Knochendichte nach 12 Wochen (ca. 1%), dann keine weitere Abnahme.
- Keine sign. Reduktion des Myom-Volumens.

# Interpretation

**Ryeqo** wäre das einzige Präparat, das für eine langfristige Behandlung bei Myom-bedingten Beschwerden zugelassen wäre (für 24 Monate, dann Re-Evaluation?).

Allerdings reduziert es nicht die Myomgrösse.

Auch ist nicht eindeutig klar, inwieweit wirklich Nicht-Menstruationsabhängige Schmerzen reduziert werden, da unklar ist, ob «non-menstrual pain» auch prämenstruelle Schmerzen mit einschliesst, die im weiteren Sinne auch Menstruations-abhängig sind (deswegen sicherlich auch die Diskrepanz bei der Zulassung der FDA und EMA bzgl. Behandlung von Myom-bedingten Schmerzen).

# Offene Fragen

Ist Ryeqo eine medikamentöse Alternative zur Operation?

Oder sollte eher operiert werden, da Ryeqo die Myomgröße nicht reduziert)?

Sollten bei Myomen und starken Blutungen nicht erst einmal Gestagene etc. verabreicht werden und erst bei einem fehlenden Effekt das Präparat Ryeqo?

Sollte Ryeqo in der Schweiz zugelassen werden, wäre es dann auch zugelassen für Myom-assoziierte Schmerzen?