

Blutungsprobleme unter Hormonen – wie behandeln ? (Fälle)

ALFRED O. MUECK

Prof. Dr.med.Dipl.Biochem. Dr.rer.nat.

Universitäts-Frauenklinik Tübingen

und

Forschungsinstitut für Frauengesundheit

Bereiche Endokrinologie und Menopause, Leiter

Capital Medical University Peking, China

Beijing Women's Hospital, WHO Centre China, Honorary Director,

und Professuren für Endokrinologie und für Klinische Pharmakologie

Fortbildung unter südlicher Sonne: Gynäkologische Endokrinologie

Gyn-Allround, Fuerteventura, 14. – 21.Februar, 2015

Therapie von Blutungs- und Zyklusstörungen

(nach Ausschluss pathologischer Blutungen z.B. durch Endometriumkarzinom etc.)

1. Dysfunktionelle Uterine Blutungen (DUB)

(herkömmliche Definition, Ursachen, DD)

2. Abnorme Uterine Blutungen (AUB, HMB)

(Definition nach FIGO 2011, Ursachen, DD)

3. Therapieerfolge im Vergleich (nach publizierten Daten)

4. Neues Prinzip der E2-basierten Pillen zur Behandlung von Blutungs- und Zyklusstörungen

5. Drei Grundprinzipien der Therapie

ALFRED O. MUECK; Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Abt.Endokrinologie/Menopause
Forschungsinstitut für Frauengesundheit Baden-Württemberg
Universitäts-Frauenklinik Peking (WHO Centre), China

New FIGO-Classification of AUB (2011)

(International Federation of Gynecology and Obstetrics)

PALM-COEIN Classification (FIGO) regarding the reason of AUB

<u>P</u>	<u>P</u> olyp
<u>A</u>	<u>A</u> denomyosis
<u>L</u>	<u>L</u> eiomyoma
<u>M</u>	<u>M</u> alignancy

<u>C</u>	<u>C</u> oagulopathy
<u>O</u>	<u>O</u> vulatory Dysfunction
<u>E</u>	<u>E</u> ndometrial Hyperproliferation
<u>I</u>	<u>I</u> atrogenic
<u>N</u>	<u>N</u> ot yet classified (all others)

*Munro M, Critchley H et al. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113 (JULY): 3-13
FIGO classification system for causes of AUB in nongravid women of reproductive age.*

New FIGO-Classification of AUB (2011)

PALM-COEIN Classification (FIGO) regarding the reason of AUB

<u>P</u>	<u>P</u> olyp
<u>A</u>	<u>A</u> denomyosis
<u>L</u>	<u>L</u> eiomyoma
<u>M</u>	<u>M</u> alignancy
<u>C</u>	<u>C</u> oagulopathy
<u>O</u>	<u>O</u> vulatory Dysfunction
<u>E</u>	<u>E</u> ndometrial Hyperproliferation
<u>I</u>	<u>I</u> atrogenic
<u>N</u>	<u>N</u> ot yet classified (all others)

Example:

**Abnormal Uterine Bleeding (AUB)
caused by**

- 1) Leiomyoma (submucosal fibroid)
and also by
- 2) Ovulatory dysfunction



In case of complete diagnostic procedures
described as

AUB - P₀ A₀ L_{1(sm)} M₀ - C₀ O₁ E₀ I₀ N₀

If only reasons which are sure should be
described, use short form: **AUB - L_{sm}; O**

New FIGO-Classification of AUB (2011)

PALM-COEIN Classification (FIGO) regarding the reason of AUB

<u>P</u>	<u>P</u> olyp
<u>A</u>	<u>A</u> denomyosis
<u>L</u>	<u>L</u> eiomyoma
<u>M</u>	<u>M</u> alignancy
<u>C</u>	<u>C</u> oagulopathy
<u>O</u>	<u>O</u> vulatory Dysfunction
<u>E</u>	<u>E</u> ndometrial Hyperproliferation
<u>I</u>	<u>I</u> atrogenic
<u>N</u>	<u>N</u> ot yet classified (all others)

Example:

Abnormal Uterine Bleeding (AUB)
caused by

1) Polyp

and also by

2) Endometrial Hyperproliferation



In case of complete diagnostic procedures described as

AUB - P₁ A₀ L₀ M₀ - C₀ O₀ E₁ I₀ N₀

If only reasons which are sure should be described, use short form: **AUB - P; E**

Munro M, Critchley H et al. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113: 3-13

FIGO classification system for causes of AUB in nonpregnant women of reproductive age.

Warum Zyklusstabilität durch Ethinyl Estradiol ?

**Warum Blutungsprobleme mit früheren
E2-haltigen Kontrazeptiva (nicht eingeführt) ?**

**Warum Zyklusstabilität mit Qlaira oder Zoely,
bzw.**

Warum sogar Einsatz bei Blutungsproblemen?

The long road to a contraceptive pill with estradiol

Alfred O. Mueck

Department of Endocrinology and Menopause, University Women's Hospital of Tübingen and Centre for Women's Health for Baden-Württemberg, Tübingen, Germany (endo.meno@med.uni-tuebingen.de)

Mueck AO. Gyn Forum 2009; 14: 2-4

The ideal progestogen for combination with estradiol

Alfred O. Mueck

Department of Endocrinology and Menopause, University Women's Hospital of Tübingen and Centre for Women's Health for Baden-Württemberg, Tübingen, Germany (endo.meno@med.uni-tuebingen.de)

Mueck AO. Gyn Forum 2009; 14: 5-8

Pharmacology of dienogest

Alfred O. Mueck, Harald Seeger

*Department of Endocrinology and Menopause, University Women's Hospital of Tübingen and
Centre for Women's Health for Baden-Württemberg, Tübingen, Germany (endo.meno@med.uni-tuebingen.de)*

Mueck AO, Seeger H. Gyn Forum 2009; 14: 9-12

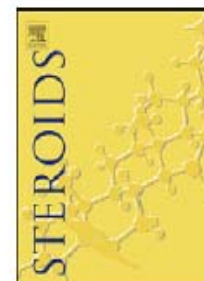


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Steroids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/steroids



Review

Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception

Alfred O. Mueck^{a,*}, Regine Sitruk-Ware^b

^a Department of Endocrinology and Menopause, University Women's Hospital, Calwer Strasse 7, DE-72076, Tübingen, Germany

^b Rockefeller University and Population Council, New York, NY, USA

Mueck AO, Sitruk-Ware R. Steroids 76 (6): 531-539

Rationale der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva

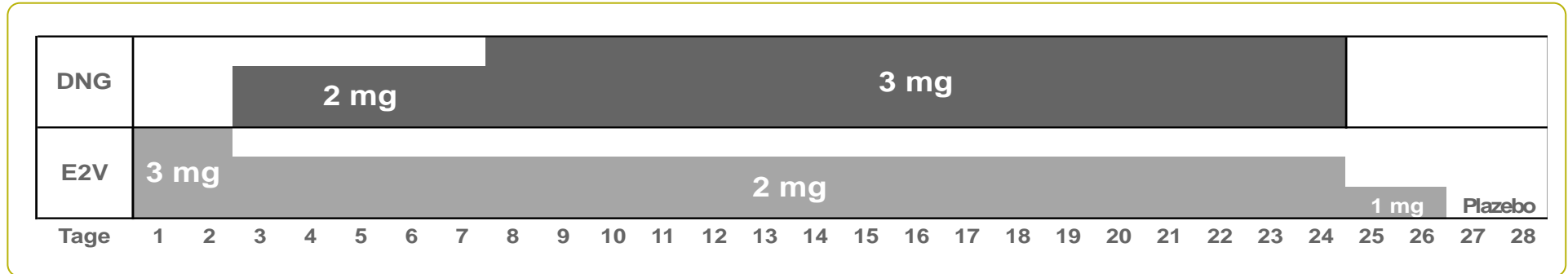
Gestagen: Empfängnisverhütung

- Ovulationshemmung durch Hemmung des LH-Peaks
- weitere kontrazeptive Mechanismen

Estrogen: Zyklusregulierung

- **Endometriumproliferation und endometriale Stabilität**

Vier-phasige Pille QLAIRA® : Estradiol-Valerat/ Dienogest-Pille (E2V / DNG)

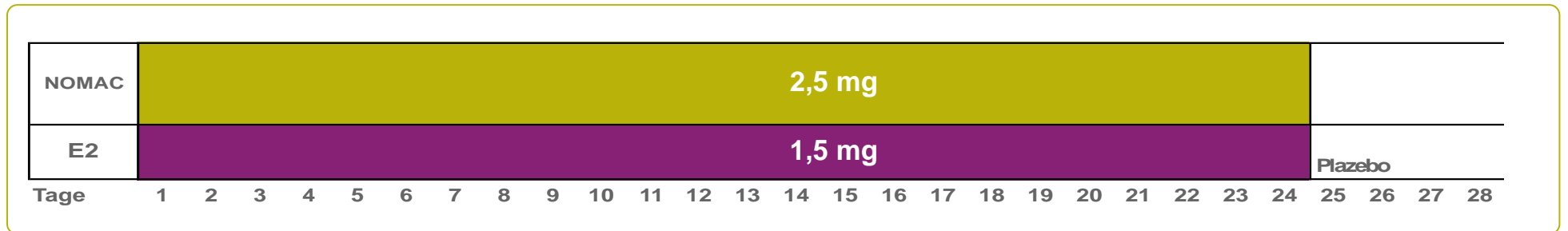


26 wirkstoffhaltige Tabletten, Vierphasenschema

- **22 E2V/DNG Tage pro Zyklus (Tage 3-24)**
- **4 E2V Tage (Tage 1-2 und 25-26)**
- **2 hormonfreie Tabletten pro Zyklus (Placebo, Tage 27-28)**

Neue monophasische Pille ZOELY®

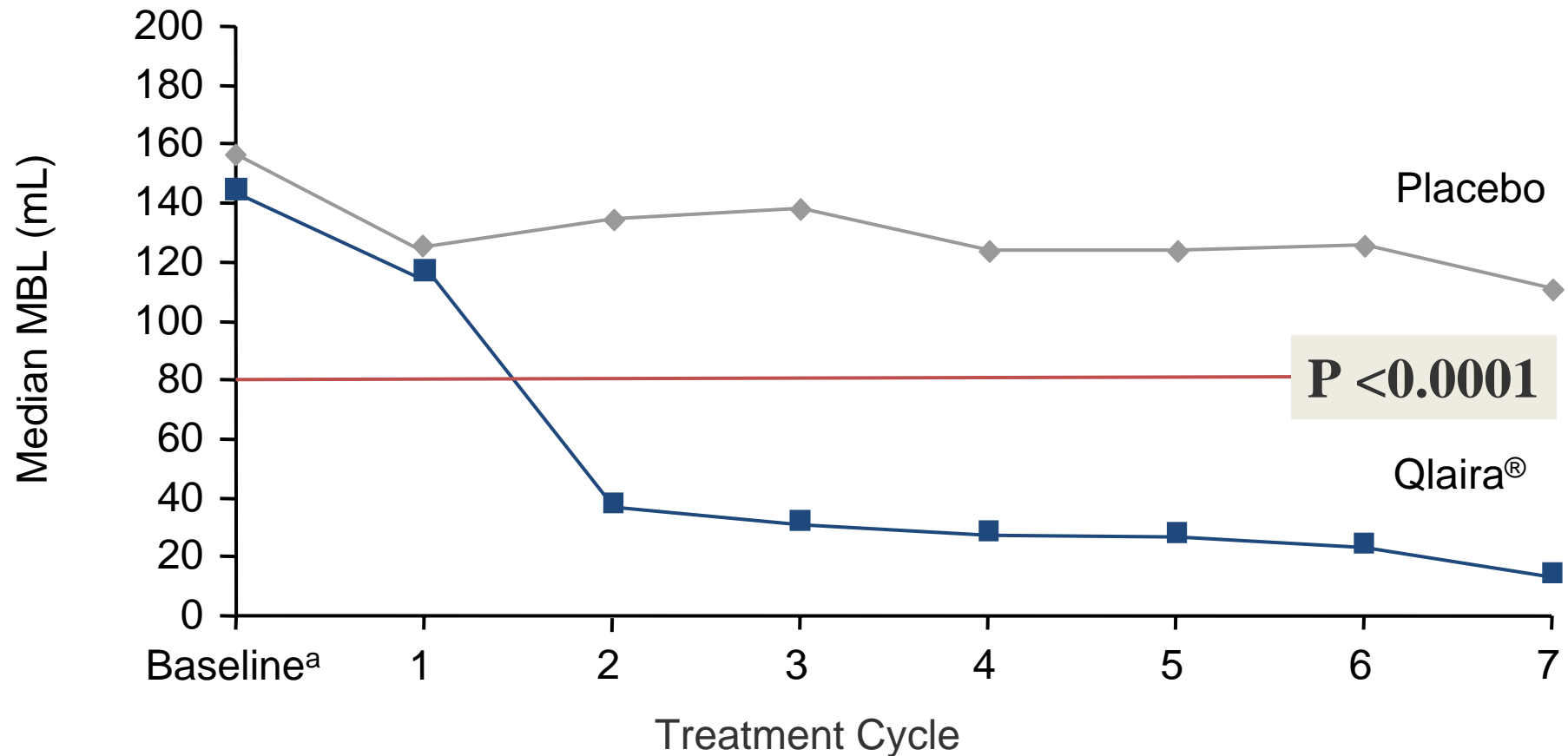
Estradiol/Nomegestrolacetat (E2 / NOMAC)



Monophasisches 28-Tage-Einnahmeschema

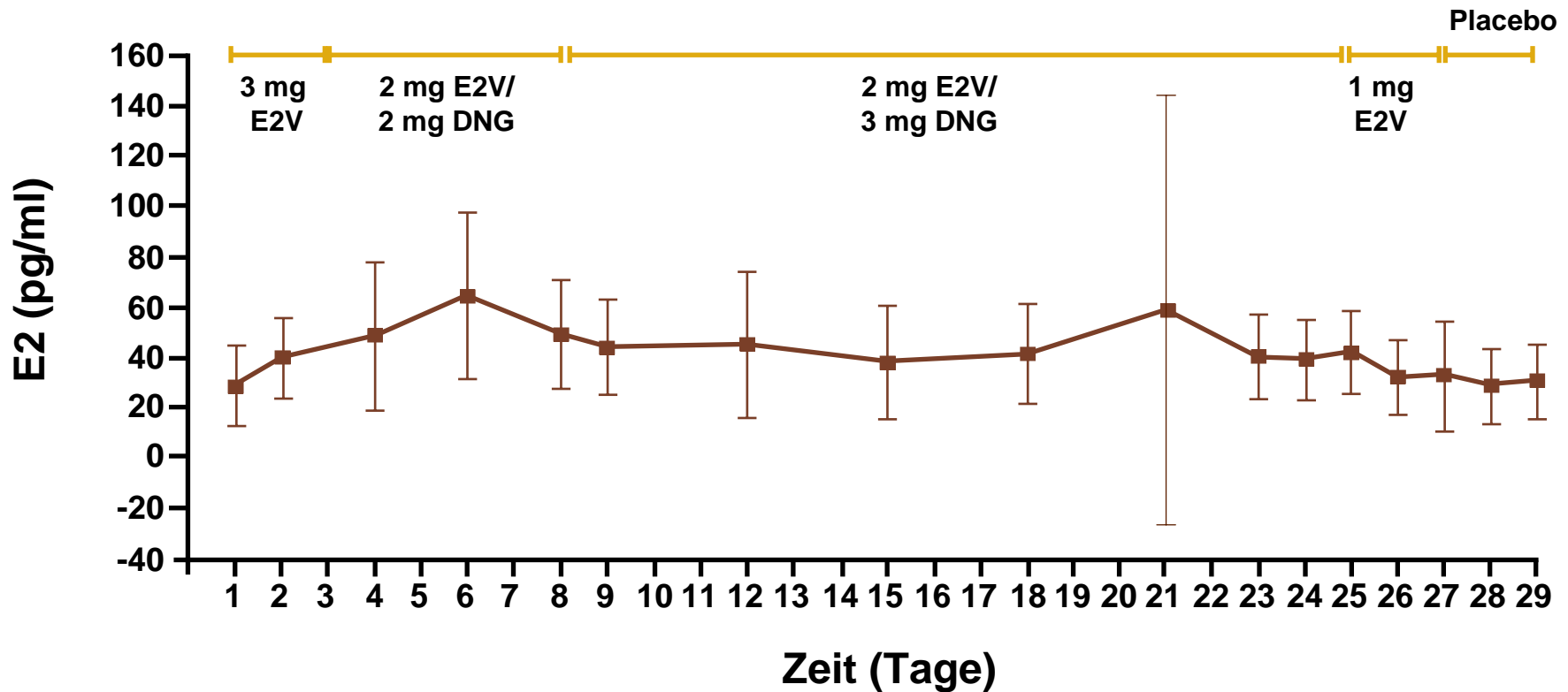
- 24 Tage: E2 1,5 mg plus NOMAC 2,5 mg
- 4 Tage: hormonfrei (Plazebo-Tabletten)

Median Menstrual Blood Loss (MBL) per cycle – Pooled data



Intention-to-treat population excluding missing data patients.

E2-Konzentration während eines 28-tägigen Einnahme-Zyklus von Qlaira®



Therapie von Blutungsstörungen (keine Notfälle!)

A) Chirurgische Therapie

- 1) **Abrasio** ("D & C = Dilatation and Curettage")
zur Beurteilung der endometrialen Histologie und zum Ausschluss von Endometriumkarzinom und anderen Malignitäten
- 2) **Hysteroskopie** (indiziert analog Abrasio, v.a. Ausschluss von Polypen, Fibroide, Malignität)
- 3) **Endometriale Resektion** (ggf. Nachbehandlung mit Gestagenen)
- 4) **Ablation** (Laser, Thermal Balloon, Microwave etc.)
- 5) **Hysterektomie** (laparoskopisch, vaginal)

B) Hormonale Therapie

C) Nichthormonale medikamentöse Therapie

Therapie von Blutungsstörungen (keine Notfälle!)

A) Hormonale Therapie

- 1) **Estrogen-mono**
oral (E2, E2 valerat)
transdermal (E2 Pflaster, Gel)
- 2) **Gestagen-mono**
oral, z.B. CMA, Dydrogesteron
LNG-IUD = MIRENA
- 3) **Orale kombinierte Kontrazeptiva**
 - a) kurzfristig (z.B. EVE, MAXIM, LEIOS)
 - b) speziell Vaginalring (NUVARING)
 - c) speziell Prinzip **QLAIRA, ZOELY**
- 4) **Kombinierte HRT**
 - 4a) **Sequentielle HRT**, z.B. FEMOSTON
 - [4b) Kontinuierlich kombinierte HRT,
z.B. KLIOGEST]

B) Nicht hormonale Therapie

- 1) Tranexamsäure/Mefenaminsäure
- 2) NSAIDs, z.B. Diclofenac
- 3) sp. hämostasiologische Therapie

Blutungsstörungen besonders häufig in der Perimenopause:

Normale and abnormale uterine Blutungen (AUB) zu Beginn und während einer HRT

**Prinzip der verschiedenen HRT Regime
und optimale Behandlung von
Blutungsstörungen (AUB) zu Beginn
und während einer HRT**

(zum Teil mehrere Optionen sinnvoll!)

Fall 1: Nach regulären Menstruationen (ohne Kontrazeption, HRT) irreguläre Blutungen

Alter 48 Jahre, 1 Kind (Alter 22) , Mirena bis 42 J. (reguläre Blutungen), danach auch reguläre Blutungen, **aber seit einem Jahr irregulär, kein Partner**

Anamnese menstruelle Blutungen, AUB (nach FIGO 2011)

- | | |
|-----------------|---|
| 1) Frequenz | unregelmäßig seit 12 Mon. |
| 2) Regularität | Oligomenorrhoe |
| 3) Dauer: | meist kurz (< 5 Tage), akut verlängert (> 8 Tage) |
| 4) Blutvolumen: | meist wenig, derzeit stark |

- Vorbehandlung: keine Hormone, keine anderen Arzneimittel
- Labor (mid-zyklisch): **E2 60 pg/ml, FSH 14 IU/l, LH 3 IU/l, AMH leicht reduziert (1,1 ng/ml)**
- **Endometrium:** **9 mm (doppelte Dicke)**
- Beschwerden: nur Blutungsprobleme, inkl. Dysmenorrhoe
- weitere Erkrankungen: keine

Fall 1: Nach regulären Menstruationen (ohne Kontrazeption, HRT) irreguläre Blutungen

Alter 48 Jahre, 1 Kind (Alter 22) , Mirena bis 42 J. (reguläre Blutungen), danach auch reguläre Blutungen, **aber seit einem Jahr irregulär, kein Partner**

Anamnese menstruelle Blutungen, AUB (nach FIGO 2011)

- | | |
|-----------------|---|
| 1) Frequenz | unregelmäßig seit 12 Mon. |
| 2) Regularität | Oligomenorrhoe |
| 3) Dauer: | meist kurz (< 5 Tage), akut verlängert (> 8 Tage) |
| 4) Blutvolumen: | meist wenig, derzeit stark |

- Vorbehandlung: keine Hormone, keine anderen Arzneimittel

- Labor (mid-zyklisch): **E2 60 pg/ml**, **FSH 14 IU/l**, LH 3 IU/l, AMH leicht reduziert (1,1 ng/ml)

- **Endometrium:** **9 mm (doppelte Dicke)**

- Beschwerden: nur Blutungsprobleme, inkl. Dysmenorrhoe

- weitere Erkrankungen: keine

Fall 1: Nach regulären Menstruationen (ohne Kontrazeption, HRT) irreguläre Blutungen

Alter 48 Jahre, 1 Kind (Alter 22) , Mirena bis 42 J. (reguläre Blutungen), danach auch reguläre Blutungen, **aber seit einem Jahr irregulär, kein Partner**

Anamnese menstruelle Blutungen, AUB (nach FIGO 2011)

- | | |
|-----------------|---|
| 1) Frequenz | unregelmäßig seit 12 Mon. |
| 2) Regularität | Oligomenorrhoe |
| 3) Dauer: | meist kurz (< 5 Tage), akut verlängert (> 8 Tage) |
| 4) Blutvolumen: | meist wenig, derzeit stark |

- Vorbehandlung: keine Hormone, keine anderen Arzneimittel

- Labor (mid-zyklisch): **E2 60 pg/ml**, **FSH 14 IU/l**, LH 3 IU/l, AMH leicht reduziert (1,1 ng/ml)

- **Endometrium:** **9 mm (doppelte Dicke)**

- Beschwerden: nur Blutungsprobleme, inkl. Dysmenorrhoe

- weitere Erkrankungen: keine

Fall 1: Nach regulären Menstruationen (ohne Kontrazeption, HRT) irreguläre Blutungen - LÖSUNG ???

A) Hormonale Therapie

- 1) **Estrogen-mono**
oral (E2, E2 valerat)
transdermal (E2 Pflaster, Gel)
- 2) **Gestagen-mono**
oral zyklisch, z.B. CMA, Dydrogesteron
LNG-IUD = MIRENA; JAYDESS
- 3) **Orale kombinierte Kontrazeptiva**
 - a) kurzfristig (z.B. EVE, MAXIM, LEIOS)
 - b) speziell Vaginalring (NUVARING)
 - c) speziell Prinzip QLAIRA, ZOELY
- 4) **Kombinierte HRT**
 - 4a) **Sequentielle HRT**, z.B. FEMOSTON
 - [4b) Kontinuierlich kombinierte HRT,
z.B. KLIOGEST]

B) Nicht hormonale Therapie

- 1) Tranexamsäure/Mefenaminsäure
- 2) NSAIDs, z.B. Diclofenac
- 3) sp. hämostasiologische Therapie

Fall 1: Nach regulären Menstruationen (ohne Kontrazeption, HRT) irreguläre Blutungen - LÖSUNG !!

A) Hormonale Therapie

1) Estrogen-mono

oral (E2, E2 valerat)

transdermal (E2 Pflaster, Gel)

2) Gestagen-mono

oral zyklisch, z.B. CMA, Dydrogesteron
LNG-IUD = MIRENA; JAYDESS

3) Orale kombinierte Kontrazeptiva

a) kurzfristig (z.B. EVE, MAXIM, LEIOS)

b) speziell Vaginalring (NUVARING)

c) speziell Prinzip QLAIRA, ZOELY

4) Kombinierte HRT

4a) **Sequentielle HRT, z.B. FEMOSTON**

[4b) Kontinuierlich kombinierte HRT,
z.B. KLIOGEST]

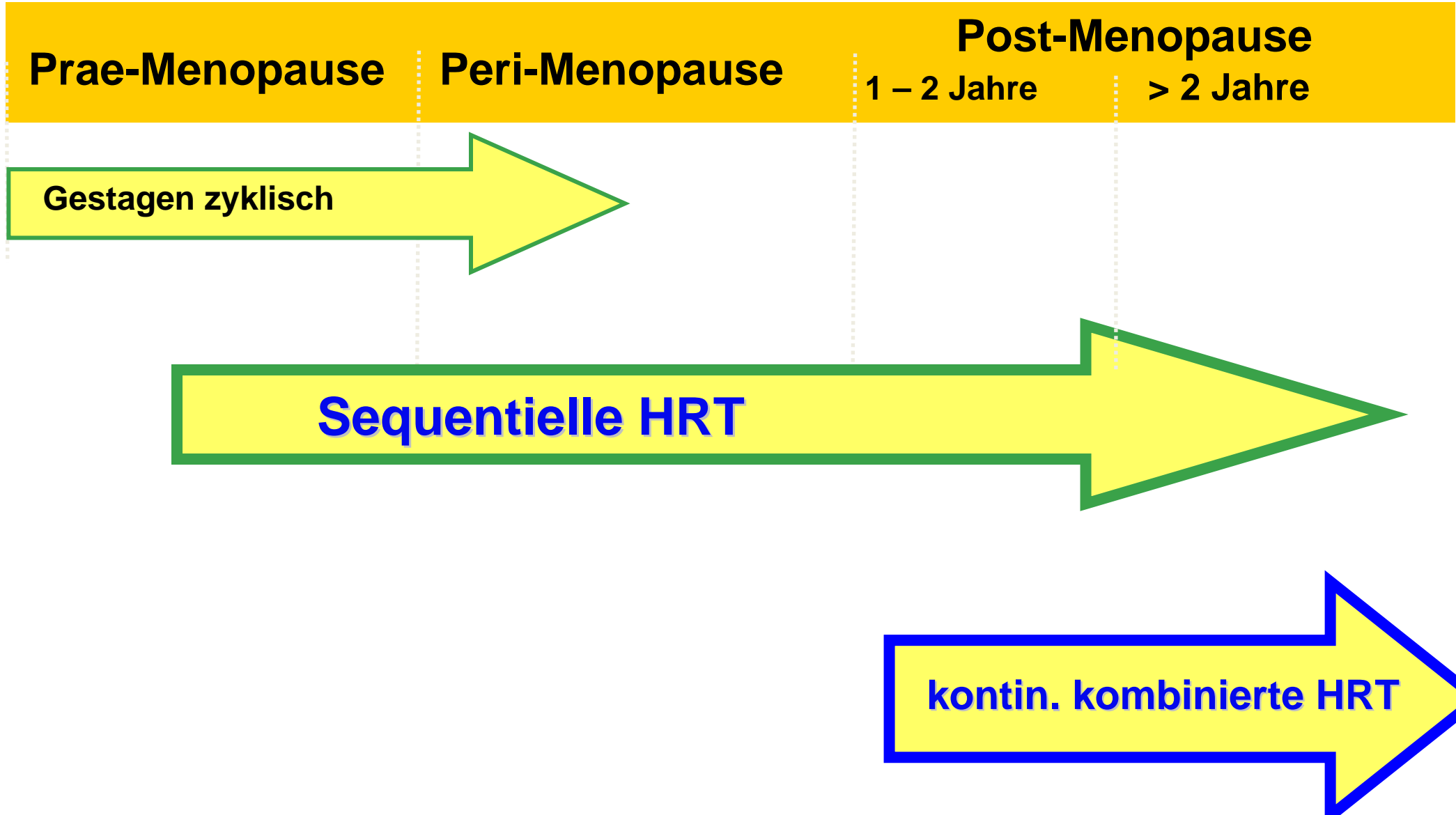
B) Nicht hormonale Therapie

1) Tranexamsäure/Mefenaminsäure

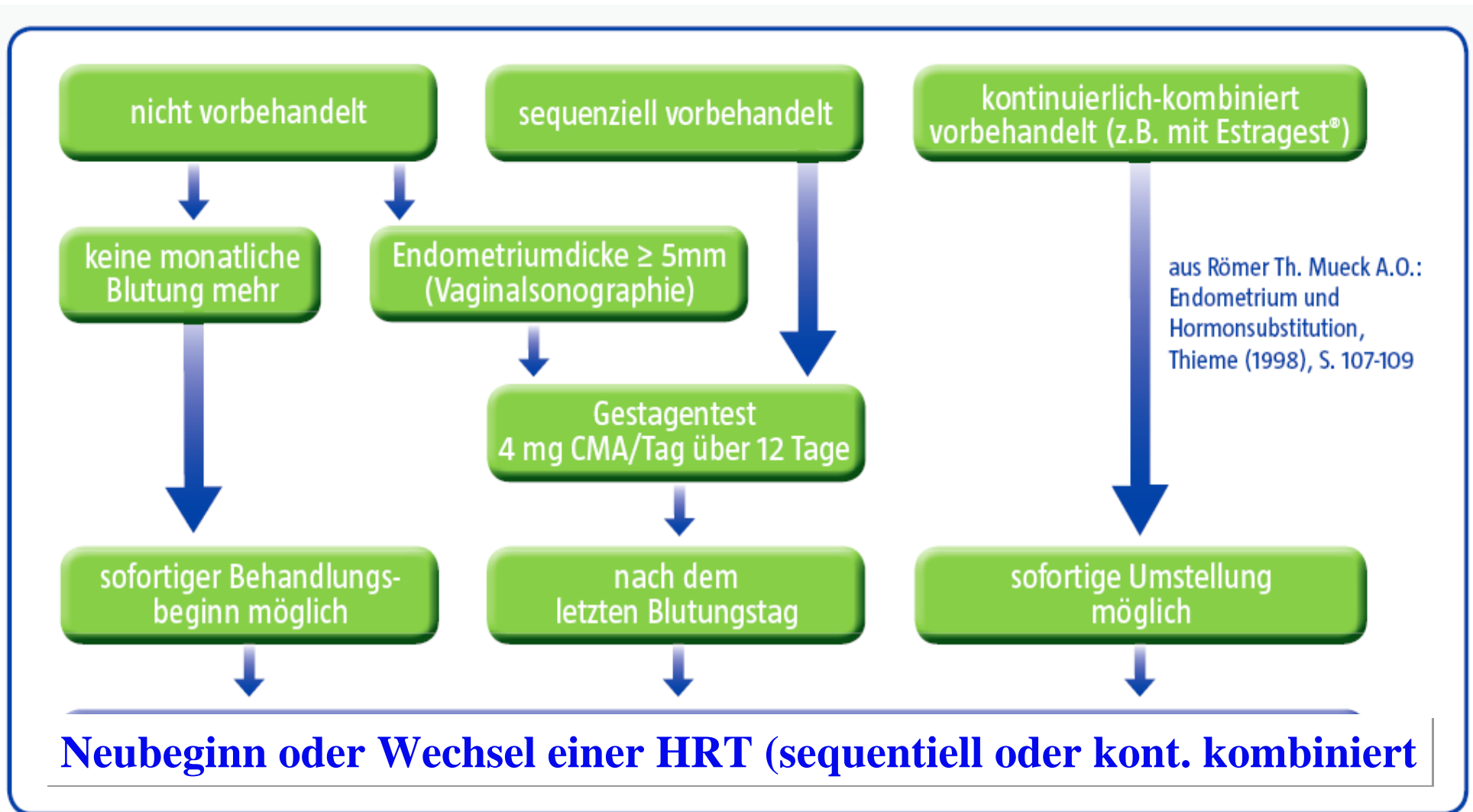
2) **NSAIDs, z.B. Diclofenac**

3) sp. hämostasiologische Therapie

Hormontherapie in Abhängigkeit des menopausalen Status



Neubeginn einer HRT oder Wechsel einer HRT bezüglich Dosierungen und/oder Applikationsform



Fall 1: Nach regulären Menstruationen (ohne Kontrazeption, HRT) irreguläre Blutungen

Alter 48 Jahre, 1 Kind (Alter 22) , Mirena bis 42 J. (reguläre Blutungen), danach auch reguläre Blutungen, **aber seit einem Jahr irregulär, kein Partner**

Anamnese menstruelle Blutungen, AUB (nach FIGO 2011)

- | | |
|-----------------|---|
| 1) Frequenz | unregelmäßig seit 12 Mon. |
| 2) Regularität | Oligomenorrhoe |
| 3) Dauer: | meist kurz (< 5 Tage), akut verlängert (> 8 Tage) |
| 4) Blutvolumen: | meist wenig, derzeit stark |

- Vorbehandlung: keine Hormone, keine anderen Arzneimittel

- Labor (mid-zyklisch): **E2 60 pg/ml**, **FSH 14 IU/l**, LH 3 IU/l, AMH leicht reduziert (1,1 ng/ml)

- **Endometrium:** **9 mm (doppelte Dicke)**

- Beschwerden: nur Blutungsprobleme, inkl. Dysmenorrhoe

- weitere Erkrankungen: keine

Fall 1: Follow up nach Therapie mit sequentieller HRT

Sie hatten sich für FEMOSTON 1/10 entschieden! Nach vier Monaten kommt die Patientin wieder und klagt über "zuviel Blutungen". Sie ermitteln die Art dieser Blutungen mittels Blutungskalender und Befragung der Patientin wie folgt:

Anamnese menstruellen Blutungen bzw. AUB (nach FIGO 2011)

- 1) Frequenz: **leichte Blutung (Spotting) midzyklisch(Tag 12-15)**
 - 2) Regularität: **zusätzlich reguläre (menstruelle Blutungen) sind erkennbar (nach der letzten Tabl. mit Dydrogesteron, Variation +/- 3 Tage)**
 - 3) Dauer: **alle Blutungen meist kurz, < 5 Tage**
 - 4) Blutvolumen: **meist nur wenig (Vorlagen nur leichte braune Verfärbung)**
- Behandlung: **keine anderen Medikamente**
 - Labor (mid-zyklisch): **E2 120 pg/ml, FSH 38 IU/l, LH 3 IU/l**
 - Endometrium: **6 mm (doppelte Dicke)**
 - Beschwerden: **nur genannten Blutungsprobleme**
 - weitere Erkrankungen: **keine**

Fall 1 Follow up: nach Therapie mit sequentieller HRT

Was ist Ihre Entscheidung für die weitere Therapie? *)

- 1) Hohe E2 Spiegel und relativ niedriges Endometrium:
Eines davon ist wohl sicher falsch bestimmt !?**
- 2) Hohe E2 Spiegel, aber auch FSH hoch (fast wie postmenopausal):
Eines davon ist sicher falsch bestimmt !?**
- 3) Sie beschließen, die HRT abzusetzen und eine Abrasio durchführen zu lassen!?**
- 4) Sie beschließen, die Laborbestimmungen (E2, FSH) zu wiederholen,
und messen auch nochmals die Endometriumdicke !?**
- 5) Sie beschließen, die sequentielle HRT weitere drei Monate zu
verordnen, aber sie wechseln von FEMOSTON 1/10 auf 2/10!?**

***) mehrere Antworten können gleichzeitig richtig sein!**

Fall 1: Follow up nach Therapie mit sequentieller HRT

Prüfen Sie nocheinmal den Fall!

Sie hatten sich für FEMOSTON 1/10 entschieden! Nach vier Monaten kommt die Patientin wieder und klagt über "zuviel Blutungen". Sie ermitteln die Art dieser Blutungen mittels Blutungskalender und Befragung der Patientin wie folgt:

Anamnese menstruellen Blutungen bzw. AUB (nach FIGO 2011)

- 1) Frequenz: **leichte Blutung (Spotting) midzyklisch(Tag 12-15)**
- 2) Regularität: **zusätzlich reguläre (menstruelle Blutungen) sind erkennbar (nach der letzten Tabl. mit Dydrogesteron, Variation +/- 3 Tage)**
- 3) Dauer: **alle Blutungen meist kurz, < 5 Tage**
- 4) Blutvolumen: **meist nur wenig (Vorlagen nur leichte braune Verfärbung)**

- Behandlung: **keine anderen Medikamente**
- Labor (mid-zyklisch): **E2 120 pg/ml, FSH 38 IU/l, LH 3 IU/l,**
- Endometrium: **6 mm (doppelte Dicke)**

- Beschwerden: **nur genannten Blutungsprobleme**
- weitere Erkrankungen: **keine**

Fall 1 Follow up: nach Therapie mit sequentieller HRT Empfehlung für weiteres Vorgehen in diesem Fall *)

- 1) Hohe E2 Spiegel und relativ niedriges Endometrium:
Eines davon ist wohl sicher falsch bestimmt !?
- 2) Hohe E2 Spiegel, aber auch FSH hoch (fast wie postmenopausal):
Eines davon ist sicher falsch bestimmt !?
- 3) Sie beschließen, die HRT abzusetzen und eine Abrasio durchführen zu lassen!?
- 4) **Sie beschließen, die Laborbestimmungen (E2, FSH) zu wiederholen, und messen auch nochmals die Endometriumdicke !?**
- 5) **Sie beschließen, die sequentielle HRT weitere drei Monate zu verordnen, aber sie wechseln von FEMOSTON 1/10 auf 2/10!?**

*) mehrere Antworten können gleichzeitig richtig sein!

Fall 2: Nach vier Jahren Amenorrhoe (ohne jeglich Behandlung) nun nun seit vier Monaten leichtes Spotting und Blutungen (Alter 54 J.)

Alter 53 Jahre, 2 Kinder (Alter 22, 26), 2 Schwangerschaftsabbrüche (30,34), Kuperspirale bis 49 J. (gelegentlich Spottings), seit Ziehen der Spirale (Alter 49 J.) Amenorrhoe, jetzt seit 4 Monaten leichtes Spotting

- Vorbehandlung: keine, außer genannte Cu-Spirale
- Labor: E2 nicht messbar (< 20 pg/ml), FSH 55 IU/l
- Endometrium: kleiner < 4 mm (doppelt), = atrophisch, im Ultraschall keine pathologische Auffälligkeiten
- Beschwerden: keine, nur leichtes Spotting
- Anamnese: Hypertonie, latenter Diabetes mellitus

Fall 2: Nach vier Jahren Amenorrhoe (ohne jeglich Behandlung) nun nun seit vier Monaten leichtes Spotting und Blutungen (Alter 54 J.)

Alter 53 Jahre, 2 Kinder (Alter 22, 26), 2 Schwangerschaftsabbrüche (30,34), Kuperspirale bis 49 J. (gelegentlich Spottings), seit Ziehen der Spirale (Alter 49 J.) Amenorrhoe, jetzt seit 4 Monaten leichtes Spotting

- Vorbehandlung: **keine, außer genannte Cu-Spirale**
- Labor: **E2 nicht messbar (< 20 pg/ml), FSH 55 IU/l**
- Endometrium: **kleiner < 4 mm (doppelt), = atrophisch, im Ultraschall keine pathologische Auffälligkeiten**
- Beschwerden: **keine, nur leichtes Spotting**
- Anamnese: **Hypertonie, latenter Diabetes mellitus**

Falls ist Ihre Entscheidung für das weitere Vorgehen/Therapie?

A) Chirurgische Therapie

- 1) **Abrasio** ("D & C = Dilatation and Curettage")
zur Beurteilung der endometrialen Histologie und zum Ausschluss von Endometriumkarzinom und anderen Malignitäten
- 2) **Hysteroskopie** (indiziert analog Abrasio, v.a. Ausschluss von Polypen, Fibroide, Malignität)
- 3) **Endometriale Resektion** (ggf. Nachbehandlung mit Gestagenen)
- 4) **Ablation** (Laser, Thermal Balloon, Microwave etc.)
- 5) **Hysterektomie** (laparoskopisch, vaginal)

B) Hormonale Therapie

C) Nichthormonale medikamentöse Therapie

Falls ist Ihre Entscheidung für das weitere Vorgehen/Therapie?

A) Hormonale Therapie

- 1) **Estrogen-mono**
oral (E2, E2 valerat)
transdermal (E2 Pflaster, Gel)
- 2) **Gestagen-mono**
oral, z.B. CMA, Dydrogesteron
LNG-IUD = MIRENA; JAYDESS
- 3) **Orale kombinierte Kontrazeptiva**
a) kurzfristig (z.B. EVE, MAXIM, LEIOS)
b) speziell Vaginalring (NUVARING)
c) speziell Prinzip **QLAIRA, ZOELY**
- 4) **Kombinierte HRT**
4a) **Sequentielle HRT**, z.B. FEMOSTON
[4b) Kontinuierlich kombinierte HRT,
z.B. KLIOGEST]

B) Nicht hormonale Therapie

- 1) **Tranexamsäure/Mefenaminsäure**
- 2) **NSAIDs, z.B. Diclofenac**
- 3) **sp. hämostasiologische Therapie**

Fall 2: Nach vier Jahren Amenorrhoe (ohne jeglich Behandlung) nun nun seit vier Monaten leichtes Spotting und Blutungen (Alter 54 J.)

Alter 53 Jahre, 2 Kinder (Alter 22, 26), 2 Schwangerschaftsabbrüche (30,34), Kuperspirale bis 49 J. (gelegentlich Spottings), seit Ziehen der Spirale (Alter 49 J.) Amenorrhoe, jetzt seit 4 Monaten leichtes Spotting

- Vorbehandlung: **keine, außer genannte Cu-Spirale**
- Labor: **E2 nicht messbar (< 20 pg/ml), FSH 55 IU/l**
- Endometrium: **kleiner < 4 mm (doppelt), = atrophisch, im Ultraschall keine pathologische Auffälligkeiten**
- Beschwerden: **keine, nur leichtes Spotting**
- Anamnese: **Hypertonie, latenter Diabetes mellitus**

Falls ist Ihre Entscheidung für das weitere Vorgehen/Therapie?

A) Chirurgische Therapie

- 1) **Abrasio** ("D & C = Dilatation and Curettage")
zur Beurteilung der endometrialen Histologie und zum Ausschluss von Endometriumkarzinom und anderen Malignitäten
- 2) **Hysteroskopie** (indiziert analog Abrasio, v.a. Ausschluss von Polypen, Fibroide, Malignität)

Blutungen in der Postmenopause nach mehrjähriger Amenorrhoe müssen histologisch abgeklärt werden, selbst nur leichte Blutungen und auch, falls sonographischer Endometriumbefund unauffällig!

B) Hormonale Therapie

C) Nichthormonale medikamentöse Therapie

Fall 3: Nach 4 Jahren Amenorrhoe, Behandlung mit Pflaster (0.05 mg/d) + UTROGEST, aber darunter Spottings (AUB)

Alter 53 Jahre, Kombinationspille bis 49 J., darunter regelmäßige Blutungen, nach Absetzen kurzzeitig (3 Mon.) Spottings, danach Amenorrhoe, **nun mit 53 J. Beginn mit der HRT wegen klimakterischer Beschwerden (Pflaster + Progesteron, Wahl dieser Kombination wegen Übergewicht und Hypertonie!)**

- Vorbehandlung: früher Pille bis 49 J., Antihypertensiva seit 3 J.,
seit 6 Wo. Pflaster (0.05 mg E2/die)
+ täglich mikronisiertes Progesteron 100 mg/die
- Labor: E2 62 pg/ml, FSH 35 IU/l
- Endometrium: 9 mm (doppelt), keine pathologische Strukturen
- Beschwerden: klimakterische Beschwerden, seit HRT stark gebessert,
seit 6 Wo immer wieder mal Spottings (AUB)
- Anamnese: Übergewicht (BMI 38), Hypertonie

Falls ist Ihre Entscheidung für das weitere Vorgehen/Therapie?

A) Chirurgische Therapie

- 1) **Abrasio** ("D & C = Dilatation and Curettage")
zur Beurteilung der endometrialen Histologie und zum Ausschluss von Endometriumkarzinom und anderen Malignitäten
- 2) **Hysteroskopie** (indiziert analog Abrasio, v.a. Ausschluss von Polypen, Fibroide, Malignität)
- 3) **Endometriale Resektion** (ggf. Nachbehandlung mit Gestagenen)
- 4) **Ablation** (Laser, Thermal Balloon, Microwave etc.)
- 5) **Hysterektomie** (laparoskopisch, vaginal)

B) Hormonale Therapie

C) Nichthormonale medikamentöse Therapie

Falls ist Ihre Entscheidung für das weitere Vorgehen/Therapie?

A) Hormonale Therapie

- 1) **Estrogen-mono**
oral (E2, E2 valerat)
transdermal (E2 Pflaster, Gel)
- 2) **Gestagen-mono**
oral, z.B. CMA, Dydrogesteron
LNG-IUD = MIRENA; JAYDESS
- 3) **Orale kombinierte Kontrazeptiva**
 - a) kurzfristig (z.B. EVE, MAXIM, LEIOS)
 - b) speziell Vaginalring (NUVARING)
 - c) speziell Prinzip **QLAIRA, ZOELY**
- 4) **Kombinierte HRT**
 - 4a) **Sequentielle HRT**, z.B. FEMOSTON
 - 4b) Kontinuierlich kombinierte HRT,
z.B. KLIOGEST]

B) Nicht hormonale Therapie

- 1) Tranexamsäure/Mefenaminsäure
- 2) NSAIDs, z.B. Diclofenac
- 3) sp. hämostasiologische Therapie

Fall 3: Nach 4 Jahren Amenorrhoe, Behandlung mit Pflaster (0.05 mg/d) + UTROGEST, aber darunter Spottings (AUB)

Alter 53 Jahre, Kombinationspille bis 49 J., darunter regelmäßige Blutungen, nach Absetzen kurzzeitig (3 Mon.) Spottings, danach Amenorrhoe, nun mit 53 J. Beginn mit der HRT wegen klimakterischer Beschwerden (Pflaster + Progesteron, Wahl dieser Kombination wegen Übergewicht und Hypertonie!)

- Vorbehandlung: früher Pille bis 49 J., Antihypertensiva seit 3 J., seit 6 Wo. Pflaster (0.05 mg E2/die) + täglich mikronisiertes Progesteron 100 mg/die
- Labor: E2 62 pg/ml, FSH 35 IU/l
- Endometrium: 9 mm (doppelt), keine pathologische Strukturen
- Beschwerden: klimakterische Beschwerden, seit HRT stark gebessert, seit 6 Wo immer wieder mal Spottings (AUB)
- Anamnese: Übergewicht (BMI 38), Hypertonie

Falls ist Ihre Entscheidung für das weitere Vorgehen/Therapie?

A) Hormonale Therapie

- 1) **Estrogen-mono**
oral (E2, E2 valerat)
transdermal (E2 Pflaster, Gel)
- 2) **Gestagen-mono**
oral, z.B. **CMA, Dydrogesteron**
LNG-IUD = **MIRENA; JAYDESS**
- 3) **Orale kombinierte Kontrazeptiva**
a) kurzfristig (z.B. EVE, MAXIM, LEIOS)
b) speziell Vaginalring (NUVARING)
c) speziell Prinzip **QLAIRA, ZOELY**
- 4) **Kombinierte HRT**
4a) **Sequentielle HRT**, z.B. FEMOSTON
4b) **Kontinuierlich kombinierte HRT**,

Es kann mit der bestehenden kontinuierlich kombinierten HRT weiter behandelt werden, da Blutungen unter diesem Therapieregime zu Beginn häufig (ca. 30%, abhängig von der HRT), max. bis 6 Monate.

Durch Zugabe von Gestagen mon (Dydrogesteron 10 mg, 10 Tage) können die Blutungen häufig schnell gestoppt werden ("hormonale Kürettage")

Fall: AUB und Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie

Alter 20 Jahre, seit vier Jahren Oligomenorrhoe, hat gerade geheiratet, möchte aber für nächste 4 Jahre (Studium!) sichere Kontrazeption

Menses Anamnese nach FIGO 2011:

- 1) Frequenz: infrequent, mit Dysmenorrhoe
- 2) Regularität: irregulär, monatelang Amenorrhoe
- 3) Dauer: kurz (< 3 Tage)
- 4) Volumen: normal oder verringert

- **Medikamente:** Insulin, Bezafibrat

- **Labor (Tag 5):** E2 = 60 pg/ml; FSH = 3 IU/l; LH = 2 IU/l

- **Endometrium:** 7 mm (doppelt, Tag 5)

- **Beschwerden:** starke Dysmenorrhoe bei Auftreten der Blutungen

- **Anamnese:** Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, beides gut behandelt, außerdem noch bestehend hohes Lp(a)

Fall: AUB und Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie

Alter 20 Jahre, seit vier Jahren Oligomenorrhoe, hat gerade geheiratet, möchte aber für nächste 4 Jahre (Studium!) sichere Kontrazeption

Menses Anamnese nach FIGO 2011:

- 1) Frequenz: infrequent, mit Dysmenorrhoe
- 2) Regularität: irregulär, monatelang Amenorrhoe
- 3) Dauer: kurz (< 3 Tage)
- 4) Volumen: normal oder verringert

- **Medikamente:** Insulin, Bezafibrat

- **Labor (Tag 5):** E2 = 60 pg/ml; FSH = 3 IU/l; LH = 2 IU/l
Testosteron = 1.0 µg/l (normal 0.1-0.7)
Androstendion = 4.5 µg/l (normal 0.6-2.9),
DHEAS = 1200 µg/l (normal 1000-3000)

- **Endometrium:** 7 mm (doppelt, Tag 5)

- **Beschwerden:** starke Dysmenorrhoe bei Auftreten der Blutungen

- **Anamnese:** Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, beides gut behandelt, außerdem noch bestehend hohes Lp(a)

Fall: DIAGNOSE = PCOS (fakultativ weiter gesichert durch polyzystische ovarielle Morphologie)

Alter 20 Jahre, seit vier Jahren Oligomenorrhoe, hat gerade geheiratet, möchte aber für nächste 4 Jahre (Medizinstudium!) sichere Kontrazeption

Menses Anamnese nach FIGO 2011:

- 1) Frequenz: infrequent, mit Dysmenorrhoe
- 2) Regularität: irregulär, monatelang Amenorrhoe
- 3) Dauer: kurz (< 3 Tage)
- 4) Volumen: normal oder verringert

- **Medikamente:** Insulin, Bezafibrat

- **Labor (Tag 5):** E2 = 60 pg/ml; FSH = 3 IU/l; LH = 2 IU/l

Testosteron = 1.0 µg/l (normal 0.1-0.7)

Androstendion = 4.5 µg/l (normal 0.6-2.9),

DHEAS = 1200 µg/l (normal 1000-3000)

- **Endometrium:** 7 mm (doppelt, Tag 5)

- **Beschwerden:** starke Dysmenorrhoe bei Auftreten der Blutungen

- **Anamnese:** Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, beides gut behandelt, außerdem noch bestehend hohes Lp(a)

PolyCystic Ovary Syndrome (PCOS) – Different Definitions

European Society of Human Reproduction and Embryology
and American Society for Reproductive Medicine

National Institute of Health (NIH, USA) (1) recently recommended to maintain
the broad diagnostic criteria or Rotterdam (2) !

1) Hyperandrogenism (clinical or biochemical signs)

2) Chronic Oligo- or anovulation

**3) Polycystic ovarian morphology
and exclusion of other etiologies**

→ Diagnosis PCOS requires two of these 3 criteria

→ Controversial 3); in USA most clinicians believe,
only 1) + 2) necessary for diagnosis

(1) NIH Workshop Dec 3-5, 2012; Final Report

(2) Rotterdam Working Group. Human Reprod 2004; 19: 41-41; Fertil Steril 2004; 81: 19-25

PCOS – Endometrium protection in patients who want pregnancy or with contra-indications for COC

Addition of progestogens which are "neutral" in the cardiovascular and metabolic system can induce withdrawal bleedings and by this avoid Abnormal Uterine Bleedings!

1) Micronized Progesterone

200 mg/day, cyclically = 14-21 days each cycle,

Applied orally in the late evening

(because metabolites can lead to drowsiness and dizziness)

or micronized tablets applied vaginally (independent of daytime)
(stronger endometrial efficacy !)

2) Dydrogesterone

10 - 20 mg/day cyclically = 14-21 days each cycle

Stronger endometrial efficacy compared to progesterone:
No decrease of bioavailability due to metabolism !

Fortbildung Gynäkologische Endokrinologie:

Therapie von Blutungs- und Zyklusstörungen

ALFRED O. MUECK

MD. PharmD. PhD

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit**

*Fortbildung unter südlicher Sonne: Gynäkologische Endokrinologie
Gyn-Allround, Fuerteventura, 14. – 21. Februar, 2015*

Back up

Therapie von Blutungs- und Zyklusstörungen

(nach Ausschluss pathologischer Blutungen z.B. durch Endometriumkarzinom etc.)

Interaktive Falldiskussion: Wie würden Sie behandeln?

- 1. Normale and Abnormale Uterine Blutungen (AUB) zu Beginn und während einer HRT**
 - 2. Zyklusstörungen bedingt durch ovarielle Dys/Unterfunktion**
 - 3. Zyklus- und Blutungsstörungen bedingt durch systemische Erkrankungen**
-

**ALFRED O. MUECK; Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Abt.Endokrinologie/Menopause
Landesinstitut für Frauengesundheit Baden-Württemberg
Universitäts-Frauenklinik Peking (WHO Centre), China**

Medical Treatments in HMB

	Tranexamic acid	NSAIDs	Progestins	COCs (EE+P)	LNG-IUS
Average bleeding reduction*	20% ¹ –44% ²	12% ¹	label use 0–22% ^{4–8} off-label 37–87% ^{1,9}	43% ¹	71% ¹¹
Patient satisfaction	50% ³	No evidence	22% for norethisterone ⁹	87.2% ¹⁰	89% ¹²
Relevant side effects	Indigestion, diarrhea, headaches	Indigestion, diarrhea, worsening of asthma in sensitive individuals, peptic ulcers	Irregular bleeding, weight gain, bloating, breast tenderness, headaches, acne, depression	Mood changes, headaches, nausea, fluid retention, breast tenderness, DVT, stroke	Irregular bleeding, breast tenderness, acne, amenorrhea, uterine perforation at insertion

*Calculated based on mean values of 90-day reference periods of subjects with excessive bleeding (657.12 mL at Baseline and 160.46 mL from Day 85 to Day 174).
¹Fraser et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1991;31:66-70. ²Milsom et al. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:879-883. ³Preston et al. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:401-406. ⁴Cameron et al. Prostaglandins 1987;34:99-110. ⁵Cameron et al. Obstet Gynecol 1990;76:85-88. ⁶Higham and Shaw. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1134-1139. ⁷Preston et al. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:401-406. ⁸Kaunitz et al. Obstet Gynecol 2009;114:1205-1212. ⁹Irvine et al. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:592-598. ¹⁰Davis et al. Obstet Gynecol 2000;96:913-920. ¹¹Barrington et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;108:72-74. ¹²Busfield et al. Br J Obstet Gynaecol. 2006;113:257-263.

Decision Flow

