

# Endo-Test und neue Therapie-Optionen

Dr. med. Ivo Föhnle  
Dr. med. Stephanie Verta  
Online-Vortrag Endo-Help  
23.05.2023

1

## „Vorbemerkungen“ – Was ist Endometriose

- Endometriose: Dysperistaltik, Endometriose, Adenomyose
- Archimetrose-Hypothese: embryonale Entstehung der Endometriose
- Verpasste intraoperative Endometriose, Histo-Rate

2

# Histologie

- Verschiedene Histo-Bilder zeigen Diversität der Endometriose

3

Aus dem Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. D. Menger)

## DAS ISCHÄMISCHE ZEITFENSTER VON EKTOPEM ENDO- METRIUM BESTIMMT SEINE FÄHIGKEIT ZUR AUSBIL- DUNG VON ENDOMETRIOSEHERDEN

Eine experimentelle in vivo Studie im Endometriosemodell der  
Maus

Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes  
2022

vorgelegt von Sarah Isabelle Huwer  
geb. am 22.12.1989 in Homburg/Saar

Huwer, Sarah Isabelle (2022) DISSERTATION: Das ischämische  
Zeitfenster von ektopem Endometrium bestimmt seine  
Fähigkeit zur Ausbildung von Endometrioseherden

4

DISKUSSION 55

rend des 28-tägigen Untersuchungszeitraums ein wesentlich aggressiveres Wachstum, was sich in den Ultraschallanalysen durch ein deutlich größeres Gesamt- und Stromavolumen präsentierte. Diese Beobachtung kann durch die Ergebnisse des durchgeführten Proteome-Profiler-Mouse-Angiogenese-Arrays erklärt werden. In diesem Array wurde die Expression von 53 Angiogenese-relevanten Proteinen untersucht. **Vierzehn Proteine in der Gruppe der 24h- und 72h-präkultivierten Uterusfragmente waren 4-20-fach und weitere 14 Proteine 2-3-fach überexprimiert im Vergleich zu den frischen und nicht präkultivierten Fragmenten.** Diese Überexpression ist höchstwahrscheinlich auf Hypoxie-induzierte Signalwege zurückzuführen, z.B. wie den Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)1- $\alpha$ /Cyr61-Signalweg (ZHAO et al., 2014; GASHAW et al., 2008). **Die höchste Expression nach 24h Präkultivierung erreichte dabei Cyr61 und nach 72h Präkultivierung KC.** Dementsprechend könnte die **Aktivität dieser Faktoren die angiogene Aktivität des Gewebes deutlich erhöht haben.** Zudem zeigte sich eine **Hochregulierung der MMP-3.** MMPs sind proteolytische Enzyme, die von Endometriumfragmenten für den Abbau und die Umgestaltung der extrazellulären Matrix sezerniert werden, **um eine Invasion in umliegendes Gewebe zu ermöglichen** (LAGANÁ et al., 2019). Mehrere Studien deuten darauf hin, dass eine veränderte Expression von MMPs in eutopem und ektopem Endometrium zur Pathogenese der Endometriose beiträgt (CHUNG et al., 2001; RAMÓN et al., 2005). Außerdem wurde gezeigt, dass MMP-3 durch IL-1 hochreguliert wird, welches ebenfalls in den präkultivierten Uterusfragmenten überexprimiert war (SILLEM et al., 2001).

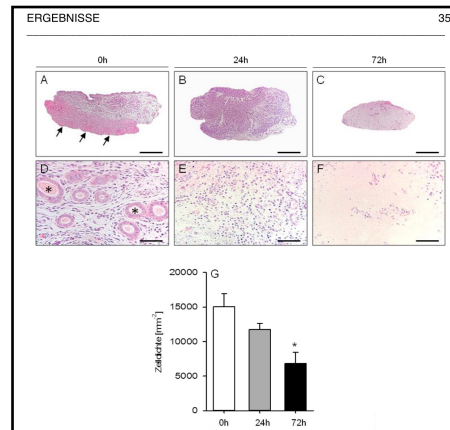
Huwer, Sarah Isabelle (2022) DISSERTATION. Das ischämische Zeitfenster von ektopem Endometrium bestimmt seine Fähigkeit zur Ausbildung von Endometrioseherden

5

Um die Transitzeit eines Endometriumfragments unter avaskulären Bedingungen zu simulieren, erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine Präkultivierung von Uterus- bzw. Endometriumfragmenten. **Die Präkultivierung sollte in den Gewebefragmenten in Folge der niedrigen Sauerstoffkonzentration im Kulturmedium zumindest in zentralen Gewebeanteilen eine Hypoxie mit ihren komplexen Folgen verursachen.** Hierzu wurden die Endometrium- bzw. Uterusfragmente bei 37°C für 24h oder 72h in Standardzellkulturmedium in einer befeuchteten Atmosphäre und 5% CO<sub>2</sub> präkultiviert. **Nach dem Dalton'schen Gesetz (DALTON, 1805) sollte der Sauerstoffpartialdruck über dem Kulturmedium unter atmosphärischen Bedingungen (20 % Sauerstoff und 750 mmHg Luftdruck) 150 mmHg betragen, was einer Sauerstoffkonzentration von 0,18 – 0,19 mM entspricht.** Die Sauerstoffkonzentration im Kulturmedium ist proportional

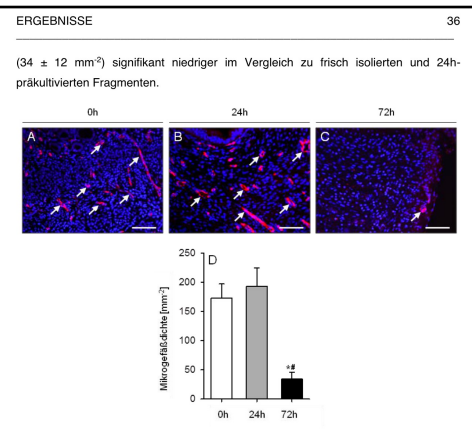
Huwer, Sarah Isabelle (2022) DISSERTATION. Das ischämische Zeitfenster von ektopem Endometrium bestimmt seine Fähigkeit zur Ausbildung von Endometrioseherden

6



**Abbildung 10:** HE-gefärbte Schnitte von frisch isolierten, 24h-präkultivierten und 72h-präkultivierten Uterusfragmenten von C57BL/6-TgN(AC105-EGFP)1Osb/J-Mäusen zur Detektion morphologischer Unterschiede. **A, D:** Frisch isoliertes Uterusfragment mit typischen Drüsenstrukturen (Sternchen) und gut abgrenzbarem Myometrium (Pfeile). **B, E:** 24h-präkultiviertes Uterusfragment mit reduzierter Zelldichte, anhaltend aufgelöstem Übergang zwischen Myo- und Endometrium und aufgelösten Drüsenstrukturen. **C, F:** 72h-präkultiviertes Uterusfragment mit deutlich reduzierter Zahl an Stromazellen. Drüsenformationen sind nicht mehr zu erkennen. **G:** Zelldichte (in mm<sup>2</sup>) der frisch isolierten (0h, weiße Säule), 24h- (graue Säule) und 72h-präkultivierten (schwarze Säule) Uterusfragmente (jeweils n = 5). Mittelwert ± SEM; \*p < 0,05 vs. 0h. Maßstab: A-C = 300 µm, D-F = 60 µm.

Huwer, Sarah Isabella (2022) DISSERTATION. Das schematische Zeichnen von Säugetieren. Schöningh, an der Universität zu Köln. Endometrioseherden



**Abbildung 11:** A-C: Immunfluoreszenzfärbung CD31-positiver Gefäße von frisch isolierten (A), 24h- (B) und 72h-präkultivierten Uterusfragmenten (C) von C57BL/6-TgN(AC105-EGFP)1Osb/J-Mäusen zur Ermittlung der Gefäßfläche. Die Färbung erfolgte mit Hoechst 33342 zur Identifizierung der Zellkerne (blau) und einem Antikörper gegen CD31 zur Darstellung der Endothelzellen (rot). Es ist deutlich zu erkennen, dass die 24h-präkultivierten Fragmente im Vergleich zu den frisch isolierten Fragmenten, eine vergleichbare Anzahl an CD31<sup>+</sup>-Gefäßen (Pfeile), aufweisen, während die 72h-präkultivierten Fragmente nur noch vereinzelte Blutgefäße enthalten. Maßstab: 200 µm. **D:** Mikrogefäßfläche (in mm<sup>2</sup>) der frisch isolierten (0h, weiße Säule) sowie der 24h- (graue Säule) und 72h-präkultivierten Uterusfragmente (schwarze Säule) (jeweils n = 5). Mittelwert ± SEM; \*p < 0,05 vs. 0h; \*\*p < 0,05 vs. 24h.

7

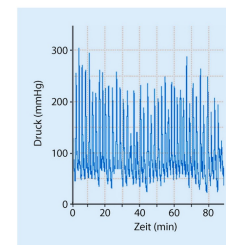
## Zwischen-Fazit

Archimetrose-Hypothese: am Anfang ist (wahrscheinlich) die Dysperistaltik

Disseration Huwer (Maus-Modell): Hypoxie ermöglicht Endometriose

Hyperperistaltik → Hypoxie im Uterus → Endometriose-Zellen werden „vorbereitet“

**DIE DIAGNOSE ENDOMETRIOSE BESTEHT ALSO SCHON VOR DEM VORLIEGEN VON SICHTBAREN ENDOMETRIOSEHERDEN**

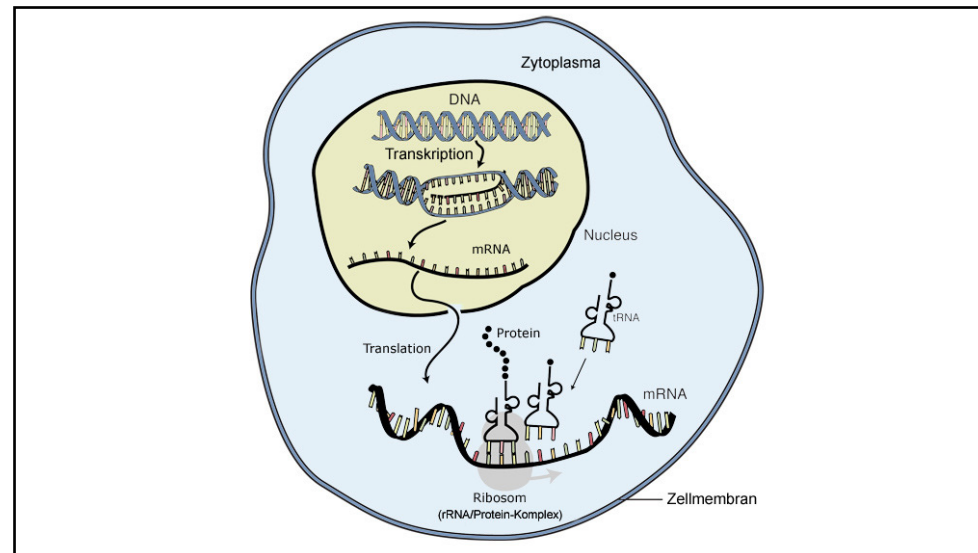


**Abb. 6** Der intrauterine Druck bei einem jungen Mädchen mit extremer primärer Dysmenorrhö am zweiten Zyklastag. Ein derartiger Druckverlauf geht mit einer uterinen Hypoxie einher. (Aus Leyendecker et al. [4])

8

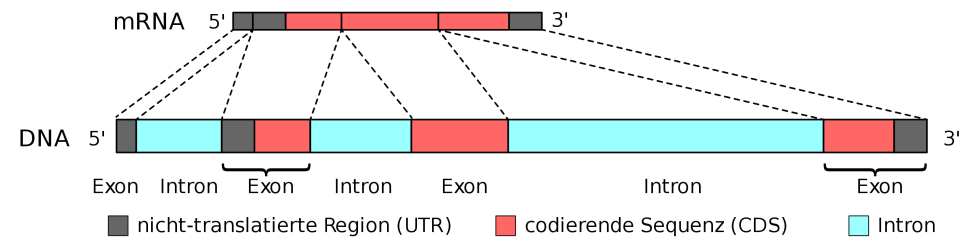
# Entstehung Endo-Test

9



10

## Möglichkeiten zur Regulation

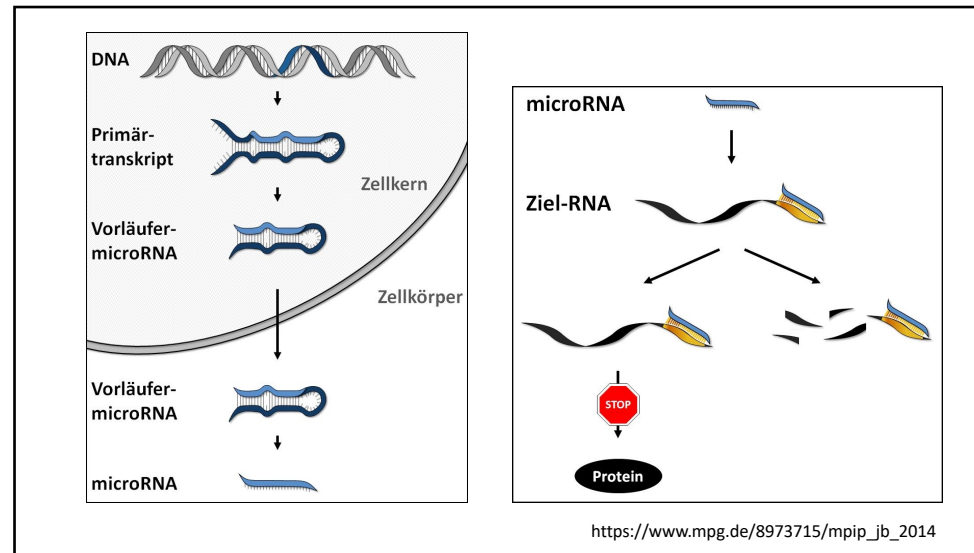


11

## Introns

- "nicht-codierend"
- Enthalten unter anderem Steuer-Elemente → z.B. Code für miRNA

12



13

Die Art und Anzahl im Zellkern hergestellter miRNA-Moleküle zeigt oft eine enge **Korrelation mit dem Entwicklungsstand der Zelle** (Zellteilung, Differenzierung in bestimmte Zelltypen, [Apoptose](#) (programmierter Zelltod bei Fehlern)). Die miRNAs wirken dabei in einem **regulatorischen Netzwerk** mit [Transkriptionsfaktoren](#) (TFn) zusammen. So belegen aktuelle Studien die kritische Funktion von miRNAs bei frühen Entwicklungsprozessen von Tieren, zum Beispiel [Neurogenese](#),<sup>[21]</sup> [Myogenese](#) (Muskelbildung),<sup>[22]</sup> [Kardiogenese](#) (Herzbildung,<sup>[23]</sup>) und [Hämatopoese](#) (Blutbildung).<sup>[24]</sup>

<https://de.wikipedia.org/wiki/MicroRNA>

14

- Intraop. Bilder von unauff Peritoneum und doch positiver Histologie

collected between January and June 2021. All the patients underwent either a laparoscopic procedure (therapeutic or diagnostic laparoscopy) and/or MRI imaging [5–8]. The laparoscopic procedures were systematically videoed and then analyzed by two operators (C.T., Y.D.), blinded to the symptoms and imaging findings, to confirm the presence or absence of endometriosis. For the patients who underwent laparoscopy, diagnosis was confirmed by histology. For the patients diagnosed with endometriosis without laparoscopic evaluation,

Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al (2022) Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. JCM 11:612.  
<https://doi.org/10.3390/jcm11030612>

15

Tab. 1 Histologische Nachweisrate von unterschiedlichen visuell Endometriose-suspekten Läsionen in Abhängigkeit von der histologischen Aufarbeitung der Präparate mit und ohne Stufenschnitte

Morphologie Endometriose	Anzahl	histol. Nachweisrate ohne Stufenschnitte		histol. Nachweisrate mit Stufenschnitten		p
	n	n	%	n	%	
rot	68	41	60,3%	48	70,6%	0,016 <sup>a</sup>
weiß	38	16	42,1%	22	57,9%	0,031 <sup>a</sup>
schwarz	73	45	61,6%	54	74,0%	0,004 <sup>a</sup>
tief infiltrierend	35	30	85,7%	32	91,4%	0,5
ovariell	28	21	75,0%	22	78,6%	1,0
Endometriose gesamt	242	153	63,2%	178	73,6%	0,000 <sup>a</sup>
Kontrolle	68	1	1,5%	1	1,5%	1,0

Bei 100 Patientinnen wurden 242 Biopsien bzw. Exzidate unter dem visuellen Verdacht einer Endometriose und 68 Kontrollbiopsien aus unauffälligem Peritoneum entnommen. Verglichen werden die histologischen Nachweisraten unterschiedlicher Endometriose-Manifestationen unter Berücksichtigung der feingeweblichen Aufarbeitung mit und ohne Stufenschnitte.

<sup>a</sup> statistisch signifikanter Unterschied zwischen histologischer Nachweisrate mit und ohne Stufenschnitte (p < 0,05, McNemar-Test)

of endometriosis. For the patients who underwent laparoscopy, diagnosis was confirmed by histology. For the patients diagnosed with endometriosis without laparoscopic evaluation,

Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al (2022) Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. JCM 11:612. <https://doi.org/10.3390/jcm11030612>

Buchweitz O, Staebler A, Müller S, et al (2005) Die Bedeutung der histologischen Stufenschnitte in der Diagnostik der Endometriose. Geburtsh Frauenheilk 65:488–493.  
<https://doi.org/10.1055/s-2005-837641>

16



**Table 1.** Demographic Characteristics of the population.

	Control Patients N (%) N = 47	Patients with Endometriosis N (%) N = 153	
Age (years) (mean ± SD)	30.92 (13.79)	31.17 (10.78)	0.1912
Age range			
- Less than 30 years	72% (34)	63% (96)	
- Over 30 years	28% (13)	37% (57)	0.294
BMI (body mass index) (mean ± SD)	24.84 (11.10)	24.36 (8.38)	0.525
Infertility			
- Yes	17% (8)	24% (36)	
- No	83% (39)	76% (117)	0.556
rASRM classification			
- I-II	-	52% (80)	-
- III-IV	-	48% (73)	-
Control diagnoses			
- No abnormality	51% (24)	-	-
- Leiomyoma	2% (1)	-	-
- Cystadenoma	11% (5)	-	-
- Teratoma	23% (11)	-	-
- Other gynecologic disorders	13% (6)	-	-
Dysmenorrhea	100%	100%	
Abdominal pain outside menstruation			
- Yes	66% (21)	71% (89)	0.6905
Pain suggesting sciatica			
- Yes	31% (10)	56% (70)	0.0214
Lower back pain outside menstruation			
- Yes	62% (20)	81% (101)	0.0498
Right shoulder pain during menstruation			
- Yes	9% (3)	21% (26)	0.2184
Blood in the stools during menstruation			
- Yes	12% (4)	24% (30)	0.2425
Blood in urine during menstruation			
- Yes	25% (8)	17% (21)	0.4172
Diagnostic method			
- Surgery	47 (100)	83 (54.2)	
- Magnetic Resonance Imaging	-	70 (45.8)	-

Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, et al (2022) Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. JCM 11:612. <https://doi.org/10.3390/jcm11030612>

17

**scientific reports**

**OPEN** Machine learning algorithms as new screening approach for patients with endometriosis

Sofiane Bendifallah<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100</sup>, Anne Puchar<sup>1</sup>, Stéphane Suisse<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100</sup>, Mathieu Follin<sup>1</sup>, Philippe Trucquet<sup>1</sup>, Franck Gollher<sup>1</sup>, Cyril Traboulet<sup>1</sup>, Yohann Dabo<sup>1</sup> & Emile Darai<sup>1</sup>

Bendifallah S, Puchar A, Suisse S, et al (2022) Machine learning algorithms as new screening approach for patients with endometriosis. Sci Rep 12:639. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04637-2>

	Patient with endometriosis N (%) N = 1126	Patient without endometriosis N (%) N = 608	P-value
<b>Demographics characteristics</b>			
Age (mean ± SD)	29 ± 8	28 ± 9	<0.001
BMI (body mass index) (mean ± SD)	23.41 ± 4.88	23.10 ± 4.56	0.12
<b>Mother/daughter history of endometriosis</b>			
Yes	21 (1.9%)	4 (0.7%)	
No	1105 (98.1%)	604 (99.3%)	0.056
<b>Endometriosis phenotype</b>			
Dysmenorrhea/VAS of Dysmenorrhea (mean ± SD)	6 ± 3.4	5 ± 3.2	<0.001
Maximum length of periods (mean ± SD)	6 ± 4	5 ± 3	<0.001
<b>Abdominal pain outside menstruation</b>			
Yes	721 (64.1%)	179 (29.4%)	<0.001
No	405 (35.9%)	429 (70.6%)	
<b>Pain suggesting sciatica</b>			
Yes	427 (37.9%)	61 (10.1%)	
No	699 (62.1%)	547 (89.9%)	<0.001
<b>Pain on sexual intercourse</b>			
Yes	3.8 ± 3.5	2.3 ± 3.0	<0.001
<b>Lower back pain outside menstruation</b>			
Yes	693 (61.5%)	200 (32.9%)	
No	433 (38.5%)	408 (67.1%)	<0.001
<b>Painful defecation (mean ± SD)</b>			
Yes	3.2 ± 3.3	1.5 ± 2.4	<0.001
<b>Alternating diarrhea/constipation during menstruation</b>			
Yes	718 (63.7%)	231 (38.3%)	
No	408 (36.3%)	374 (61.5%)	<0.001
<b>Urinary pain during menstruation (mean ± SD)</b>			
Yes	1.4 ± 2.5	0.5 ± 1.4	<0.001
<b>Blood in the stools during menstruation</b>			
Yes	179 (15.9%)	45 (7.4%)	<0.001
No	947 (84.1%)	563 (92.6%)	
<b>Blood in urine during menstruation</b>			
Yes	150 (13.3%)	61 (10.1%)	
No	976 (86.7%)	547 (89.9%)	0.046
<b>Quality of life</b>			
Absentism duration in the last 6 months (mean ± SD)	7 ± 22	3 ± 12	<0.001
Number of non-hormonal pain treatments used (mean ± SD)	1 ± 1	0 ± 1	<0.001

**Table 1.** Demographic characteristics of the training dataset for patient with and without endometriosis.

18

DOI: 10.1111/1471-0528.2008.01878.x  
www.blackwellpublishing.com/hyg

Epidemiology

Ballard K, Seaman H, de Vries C, Wright J (2008) Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part 1. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 115:1382–1391. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x>

**Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1**

KD Ballard,<sup>1</sup> HE Seaman,<sup>2</sup> CS de Vries,<sup>3</sup> J Wright<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Women's Health and <sup>2</sup>Obstetrical Sciences, University of Bristol, Bristol, UK; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Bristol, Bristol, UK; <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Bristol, Bristol, UK

Accepted 5 July 2008; Published Online Early 19 July 2008

**Table 6.** Number of 'endometriosis-related' symptoms being reported before the index (diagnosis) date (95% CI in parentheses)

Number of 'endometriosis-related' symptoms before the index (diagnosis) date	Unadjusted OR (95% CI)
1	5.0 (4.4–5.7)
2	12.2 (10.7–14.0)
3	22.9 (19.9–26.4)
4	36.3 (31.0–42.6)
5	42.1 (34.8–50.9)
6	58.8 (45.1–76.6)
7 or more symptoms	84.7 (58.8–121.8)

OR = odds ratio = Chancerverhältnis

**Und das waren die Symptome, die untersucht wurden:**

- Dysmenorrhoea
- Pelvic pain
- Dyspareunia
- Abdominal pain (cause not specified)
- Menorrhagia
- Menstrual problems (other)
- Intermenstrual pain
- Infertility/subfertility
- Irritable bowel syndrome
- Constipation
- Rectal bleeding
- Dyschezia
- Cystitis
- Urinary tract infection
- Dysuria
- Pelvic inflammatory disease
- Vaginal discharge
- Ovarian cysts
- Ovary pain
- Premenstrual tension
- Fibrocystic breast disease
- Postcoital bleeding
- Backache
- Depression\*

- Mens-Schmerzen
- Unterbauch-Schmerzen
- Schmerzen beim Sex
- Bauchschmerzen
- verlängerte Blutungen
- andere Mens-Probleme
- Schmerzen zwischen Mens-Blutungen
- Unfruchtbarkeit / eingeschränkte Fruchtbarkeit
- Reizdarm
- Verstopfung
- Bilung aus dem Anus
- Schmerzen beim Stuhlgang
- Blasenentzündung
- Harntraktinfekte
- Schmerzen beim Pinkeln
- Entzündung im Unterbauch
- vermehrter vaginaler Ausfluss
- Ovarialzysten
- Schmerzen im Bereich Eierstöcke
- Spannung vor der Menstruation
- Brustschmerzen und Mastopathie
- Blutung nach Sex
- Rückenschmerzen
- Depression

In der Medizin ist schon eine OR on 2-3 recht hoch  
Hier zeigte sich, dass schon beim Vorliegen eines  
Symptomes die Wahrscheinlichkeit für eine  
Endometriose 5x höher ist! Und bei 7 Symptomen  
sogar rund 85x höher! Das ist irre hoch!

19

## Fazit Endo-Test I

Die Technologie ist faszinierend

Möglicher Nutzen:

- Frühere Erkennung / Erkennung überhaupt
- Zukunft (aktuell kein Thema!): Differenzierung von verschiedenen Endometriose-Arten (analog Tumor-Biologie)
- Anhand Symptome ist der Fall eigentlich schon klar! Studie 2008 und 2022 (wobei dafür keine KI notwendig ist!)

20

## Fazit Endo-Test II

Unterscheidung zwischen Endometriose und Nicht-Endometriose in der Patienten-Auswahl wirft grosse Fragen auf!

- Endometriose ist auch ohne Endometrioseherde vorhanden!
- Intraoperativ und histologisch gut übersehbar!
- Was soll es denn sonst sein bei suggestiver Symptomatik???

Mögliche Probleme:

- Falsch negativer Befund

21

## AUFRUF

Negativer Endo-Test?



[Stephanie.verta@luks.ch](mailto:Stephanie.verta@luks.ch) // [ivo.faehnle@luks.ch](mailto:ivo.faehnle@luks.ch)

22

## Neue Therapie-Ansätze

23

Relugolix

24

SWISSmedic  
Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Kontakt Medien Stellenangebote eGov-Portal (Fachanwendungen) EMS DE FR IT EN  
News & Updates Recht | Normen Kontakt | Support & Hilfe

Suchbegriff(e)

Aktuell Humanarzneimittel Tierarzneimittel Komplementär- und Phytoarzneimittel Medizinprodukte Services und Listen Über uns Visible

Startseite > Humanarzneimittel > Zulassungen > Neuzulassungen > Ryego, Filmtabletten (Relugolixum, Estradiolum, Norethisteronacetatum)

< Zulassungen

**Neuzulassungen**

Übersicht 2022  
Übersicht 2021  
Übersicht 2020  
Übersicht 2019

**Ryego, Filmtabletten (Relugolixum, Estradiolum, Norethisteronacetatum)**

**Name Arzneimittel:** Ryego, Filmtabletten  
**Name des Wirkstoffs / der Wirkstoffe:** Relugolixum, Estradiolum, Norethisteronacetatum  
**Dosisstärke und Darreichungsform:** 40 mg, 1 mg, 0,5 mg, Filmtabletten  
**Anwendungsgebiet / Indikation:** Therapie einer Myom-assoziierten Hypermenorrhoe bei erwachsenen Frauen vor Eintritt der Menopause. Bei Patientinnen mit Risikofaktoren für eine Osteoporose oder Knochenschwund muss vor Beginn der Behandlung mit Ryego eine Knochendichtemessung mittels Dual X Ray Absorptiometry (DXA) durchgeführt werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)  
**ATC Code:** H01CC54  
**IT-Nummer / Bezeichnung:** 07.09.0./Andere Hormone  
**Zulassungsnummer/n:** 68495  
**Zulassungsdatum:** 02.02.2023  
Für vollständige Informationen zum Präparat ist die Fachinformation zu konsultieren.

25

**Produkte**

Relugolix wurde in der Schweiz im Jahr 2023 in Form von **Filmtabletten** zugelassen (Orgovyx®).

Relugolix wird auch mit **Estradiol** und **Norethisteronacetat** kombiniert (Ryego®). Dieser Artikel bezieht sich auf die Monotherapie. Die **Fixkombination** wird bei einer starken Regelblutung in Verbindung mit einem Uterusmyom und bei einer Endometriose eingesetzt.

<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Relugolix&Spez=True#bottom>

26

**Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)**

*Linda C Giudice, Sawan As-Sanie, Juan C Arjona Ferreira, Christian M Becker, Mauricio S Abrao, Bruce A Lessey, Eric Brown, Krzysztof Dymowski, Krzysztof Wilk, Yulan Li, Vandana Mathur, Qumratul Azeet Wani, Rachel B Wegman, Neil P Johnson*

**Summary**  
**Background** Endometriosis is a common cause of pelvic pain in women, for which current treatment options are suboptimal. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, combined with estradiol and a progestin, was evaluated for treatment of endometriosis-associated pain.

**Zulassung für Endometriose ist zu erwarten (USA /FDA, EU / EMA).  
 Zeitliche Verzögerung Schweiz unklar!**

Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al (2022) Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). The Lancet 399:2267–2279. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5).

Study	Pain Type	Treatment	Response Rate (%)		
			Placebo	Relugolix combination therapy	Delayed relugolix combination therapy
A SPIRIT 1	Dysmenorrhoea	Placebo	27%	75%	72%
		Relugolix combination therapy	47.6%	44.7%	-
		Delayed relugolix combination therapy	18.9%	18.2%	-
	Non-menstrual pelvic pain	Placebo	40%	59%	58%
		Relugolix combination therapy	18.9%	18.2%	-
		Delayed relugolix combination therapy	18.2%	18.2%	-
B SPIRIT 2	Dysmenorrhoea	Placebo	30%	75%	73%
		Relugolix combination therapy	44.9%	42.4%	-
		Delayed relugolix combination therapy	23.4%	19.3%	-
	Non-menstrual pelvic pain	Placebo	43%	66%	53%
		Relugolix combination therapy	23.4%	19.3%	-
		Delayed relugolix combination therapy	19.3%	19.3%	-

**Figure 2: Dysmenorrhoea and non-menstrual pelvic pain responders in SPIRIT 1 (A) and SPIRIT 2 (B)**  
 Error bars represent 95% CI. \*Primary endpoint analysis.

27

**Relugolix - relative Neuheit**

Zoladex – GnRH-Analogen / - Agonist  
 Relugolix – GnRH-Antagonist

Hormonersatz zu Zoladex als Tablette, Patch, ev. Gel

28

## Was ist Endometriose?

- Histo-Bilder
- Fibrose-Bilder

29

Aus der Klinik für Gynäkologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin		Autor/en	Jahr	Operation	Lokalisation entnommener Gewebestücke	OME Häufigkeit Patientinnen mit EM	OME Häufigkeit Patientin nen ohne EM
DISSERTATION		Murphy et al	1986	Laparotomie	Cul-de-sac	25%	-
Histologisch nachweisbare mikroskopische Endometrioseläsionen		Redwine	1988	Laparoskopie	Posteriores Beckenperitoneum	0%	0%
zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)		Redwine, Yocom	1990	Laparoskopie	Cul-de-sac, Ligamentum uterosacrale, Ligamentum latum	4,4%	10%
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin		Nisolle et al	1990	Laparoskopie	Ligamentum uterosacrale	13%	6%
von		Nezhat et al	1991	Laparoskopie	Peritoneum, 3-5 cm Entfernung von EM-Läsionen	15% (Gruppe 1) bzw. 0% (Gruppe 2)	0%
Mira Helene Luhmann aus Berlin		Balasz et al	1996	Laparoskopie	Ligamentum sacroterinum	11%	6%
Datum der Promotion: 04.06.2021		Kahn et al	2014	Laparoskopie	Douglas Raum, Uterovesikaler Raum, Ligamentum uterosacrale	15,2%	6,4%
		Luhmann, Mechsner	2020	Laparoskopie	Linke und rechte parakolische Rinne	6,3%	4,5%

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zur okkulten mikroskopischen Endometriose (OME)

30

nature genetics

Article <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01254-1>

## Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis

Received: 23 June 2021  
Accepted: 28 October 2022  
Published online: 09 January 2023  
Check for updates

Marcos A. S. Fonseca<sup>1,2,3\*</sup>, Marcela Haro<sup>1,2,3\*</sup>, Kelly N. Wright<sup>1,2,3\*</sup>, Xianzhi Lin<sup>1,2,3\*</sup>, Forough Abbasi<sup>1,2,3</sup>, Jennifer Sun<sup>1,2,3</sup>, Lourdes Hernandez<sup>1,2,3</sup>, Natasha L. Orr<sup>4</sup>, Jooyoon Hong<sup>5</sup>, Yunhee Choi-Kuhea<sup>6</sup>, Horacio M. Maluf<sup>7</sup>, Bonnie L. Balzer<sup>8</sup>, Aaron Fishburn<sup>9</sup>, Ryan Hickey<sup>9</sup>, Itana Cass<sup>10,11</sup>, Helen S. Goodridge<sup>12</sup>, Mireille Truong<sup>1</sup>, Yemin Wang<sup>13</sup>, Margareta D. Pizarska<sup>10,11</sup>, Huy Q. Dinh<sup>13,14</sup>, Amal EL-Naggar<sup>15</sup>, David G. Huntsman<sup>4,9</sup>, Michael S. Anglesio<sup>4,16</sup>, Marc T. Goodman<sup>1</sup>, Fabiola Medeiros<sup>4,9</sup>, Matthew Siedhoff<sup>17,18</sup> & Kate Lawrenson<sup>1,2,3,19</sup>✉

Endometriosis is a common condition in women that causes chronic pain and infertility and is associated with an elevated risk of ovarian cancer. We profiled transcriptomes of >370,000 individual cells from endometriomas ( $n = 8$ ), endometriosis ( $n = 28$ ), eutopic endometrium ( $n = 10$ ), unaffected ovary ( $n = 4$ ) and endometriosis-free peritoneum ( $n = 4$ ), generating a cellular atlas of endometrial-type epithelial cells, stromal cells and microenvironmental cell populations across tissue sites. Cellular and molecular signatures of endometrial-type epithelium and stroma differed across tissue types, suggesting a role for cellular restructuring and transcriptional reprogramming in the disease. Epithelium, stroma and proximal mesothelial cells of endometriomas showed dysregulation of pro-inflammatory pathways and upregulation of complement proteins. Somatic *ARID1A* mutation in epithelial cells was associated with upregulation of pro-angiogenic and pro-lymphangiogenic factors and remodeling of the endothelial cell compartment, with enrichment of lymphatic endothelial cells. Finally, signatures of ciliated epithelial cells were enriched in ovarian cancers, reinforcing epidemiologic associations between these two diseases.

Fonseca MAS, Haro M, Wright KN, et al (2023) Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. Nat Genet. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01254-1>

31

differ by site and observed striking differences in gene expression by context, adding to a growing body of literature to support that endometriomas and peritoneal lesions are two distinct disease entities. Genes specifically upregulated by endometrial-type epithelium or stroma included cell surface and/or secreted proteins such as *MUC1*, *MGP* and *ITM2B* which may potentially be useful as biomarkers, should they be quantifiable in the blood. We also noted convergent expression of genes and pathways in endometrial-type epithelium and stroma in the context of endometrioma or extra-ovarian endometriosis and also in comparisons of deep and superficial peritoneal lesions, consistent with

Fonseca MAS, Haro M, Wright KN, et al (2023) Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. Nat Genet. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01254-1>

32



SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

**ENDOMETRIOSIS**

## A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis

Ayako Nishimoto-Kakiuchi<sup>1\*</sup>, Izumi Sato<sup>2</sup>, Kiyotaka Nakano<sup>1</sup>, Hiroshi Ohmori<sup>1</sup>, Yoko Kayukawa<sup>2</sup>, Hiromi Tanimura<sup>3</sup>, Sachiya Yamamoto<sup>3</sup>, Yuichiro Sakamoto<sup>3</sup>, Genki Nakamura<sup>2</sup>, Atsuhiko Maeda<sup>1</sup>, Kentaro Asanuma<sup>4</sup>, Atsuhiko Kato<sup>5</sup>, Tadashi Sankai<sup>6\*</sup>, Ryo Konno<sup>7\*</sup>, Hisafumi Yamada-Okabe<sup>1,2,4</sup>

Copyright © 2023 The Author(s). All rights reserved. This is an open access article distributed under the terms of the American Association for the Advancement of Science. No claim to original U.S. Government Works.

Downloaded from [https://www.sciencedirect.com](#)

Current pharmacological treatments for endometriosis are limited to hormonal agents that can relieve pain but cannot cure the disease. Therefore, the development of a disease-modifying drug for endometriosis is an unmet medical need. By studying human endometriotic samples, we found that the progression of endometriosis was associated with the development of inflammation and fibrosis. In addition, IL-8 expression was highly up-regulated in endometriotic tissues and closely correlated with disease progression. We created a long-acting recycling antibody against IL-8 (AMY109) and evaluated its clinical potency. Because rodents do not produce IL-8 and do not experience menstruation, we analyzed the lesions in cynomolgus monkeys that spontaneously developed endometriosis and in a surgically induced endometriosis monkey model. Both spontaneously developed and surgically induced endometriotic lesions demonstrated pathophysiology that was highly similar to that of human endometriosis. Once-a-month subcutaneous injection of AMY109 to monkeys with surgically induced endometriosis reduced the volume of nodular lesions, lowered the Revised American Society for Reproductive Medicine score as modified for monkeys, and ameliorated fibrosis and adhesions. In addition, experiments using cells derived from human endometriosis revealed that AMY109 inhibited the recruitment of neutrophils to endometriotic lesions and the production of monocyte chemoattractant protein-1 from neutrophils. Thus, AMY109 may represent a disease-modifying therapy for patients with endometriosis.

Nishimoto-Kakiuchi A, Sato I, Nakano K, et al (2023) A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE

33

# Durschnittlich 17 Jahre!

Translational Research in Anatomy 24 (2021) 100117

Contents lists available at ScienceDirect

Translational Research in Anatomy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tria](http://www.elsevier.com/locate/tria)

## Bridging the divide: The widening gap between basic science and clinical research

Matthew Carvey, Woong Kee Baek, Robert Hage

Department of Anatomical Sciences, St. George's University, Grenada

ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Parasympathetic innervation  
Facial vein valve  
Azygos valve  
Herpes zoster  
Translational research

**ABSTRACT**

**Background:** Traditionally, it takes an average of 17 years for a research outcome to reach clinical practice. Similarly, the field of anatomy is not exception to that rule. This indicates there is a significant information gap between medical research and its finalised incorporation into patient care.

**Methods:** A list of current anatomy textbooks and atlases are reviewed, and the breach between basic science and clinical research is investigated through the coverage of six specific topics.

**Results:** This includes the parasympathetic innervation to the lacrimal gland, the oversimplification of the parasympathetic innervation to the ethmoid and sphenoidal sinuses, clinical presentation of middle ear pathology (Ramsay Hunt Syndrome), as well as the presence of venous valves in the arch of the azygos and in the head and neck region. The progressive anatomical research findings are discussed while comparing information currently taught to medical students.

**Conclusion:** The impact of the widening gap is considered through presentation of clinical implications where applicable. As the need for bridging this mismatch is immanent, means of feasible first steps are proposed.

34

Präsentation und Literatur-Liste



<https://womens-healthcare.ch/>