

Hot Topics der Gynäkologischen und Reproduktions-Endokrinologie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

*Prof. Dr. Michael
von Wolff*

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Adenomyose und Kinderwunsch**
- **Ehemalige «Hot topics» – was ist aus ihnen geworden?**
- **Management der Isthmocele bei infertilen Patientinnen**
- **Krankenkassen – Erstattung fertilitätsprotektiver Massnahmen – ein kurzes Update**



Adenomyose und Kinderwunsch

Agenda

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- 1. Prävalenz**
- 2. Risikofaktoren**
- 3. Symptome**
- 4. Diagnose**
- 5. Effekte auf die Fertilität**
- 6. Effekte auf die Schwangerschaft**
- 7. Chirurgische Behandlung**
- 8. Medikamentöse Behandlung**
- 9. Sterilitätstherapie**
- 10. Fazit für die Praxis**

1. Prävalenz

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Häufigkeit bei infertilen Frauen stark altersabhängig:

Age subgroup (years)	Positive adenomyosis (n = 21)	No adenomyosis (n = 299)	Total (n = 320)	OR
<30	2	149	151	1.00
30–33	2	74	76	2.01
34–37	9	60	69	11.18
38–41	8	16	24	37.25

Co-Inzidenz mit Endometriose: ca. 20%

2. Riskofaktoren

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Adenomyose	Endometriose
Frühe Menarche	Frühe Menarche
Kurze Zyklen	Kurze Zyklen
Intrauterine Operationen	----
Hoher BMI	Niedriger/normaler BMI
Hohe Parität	Niedrige Parität

Ähnlichkeiten:
Östrogen-
domianz

Unterschiede:
Risiko für eine Adenomyose ist nicht Menstruations-assoziert

3. Symptome



Adenomyose	Häufigkeit
Abdominelle Schmerzen	77%
Dysmenorrhö	25%
Dyspareunie	7%
Blutungsstörungen	50%
Keine Symptome	30%

Symptome sind ähnlich bei der Endometriose und der Adenomyose, aber bei der Adenomyose sind sie mehr Uterus-assoziiert.

4. Diagnose

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Ultraschall: Hohe Sensitivität**
- **MRI: Hohe Sensitivität,
Hohe Reproduzierbarkeit
Hohe Kosten**
- **Laparoskopie: Niedrige Sensitivität**
- **Hysteroskopie: Niedrige Sensitivität**

**Adenomyose lässt sich am besten per
Sonographie und MRI diagnostizieren
(Ähnliche Sensitivität).**

4. Diagnose - Sonographie

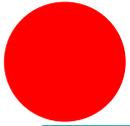
Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Häufigste Ultraschall-Zeichen

Uteruswand:	Verdickung/Asymetrie
Myometrium:	Heterogene Textur, echoleere Anteile (Zysten), Verdichtungen
Endometrium:	Heterogenes Echomuster, Schlechte sonographische Abgrenzung vom Myometrium

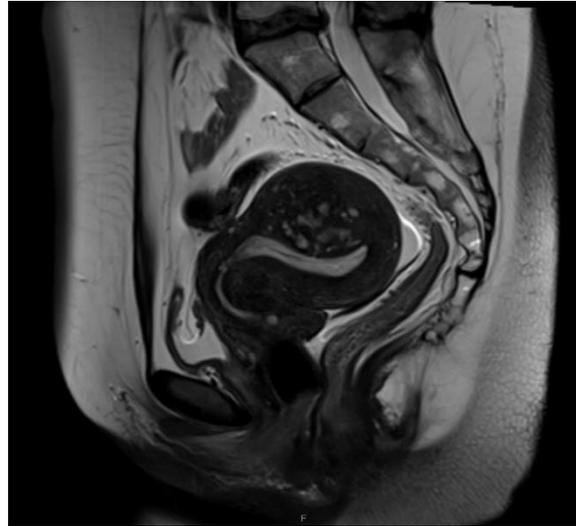


4. Diagnose - MRI



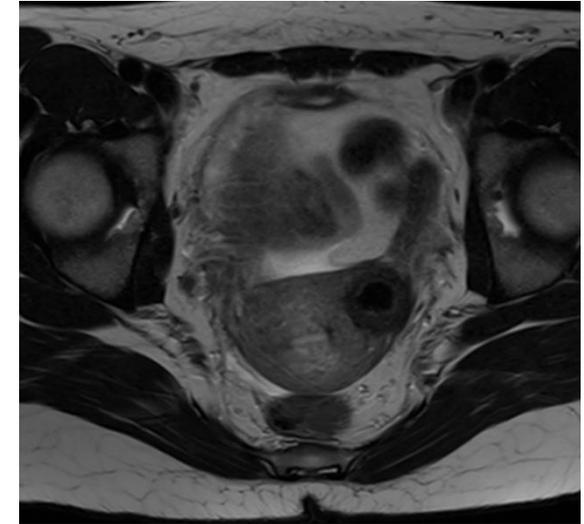
Diffuse Adenomyose

- Verdickung "junctional zone" (Übergang Myometrium/ Endometrium) (yellow)
- Verdickung der Uteruswand (rot)
- Fokale endometriale Drüsen im Myometrium (weiss)



Fokale Adenomyose

Noduläre Verdichtungen



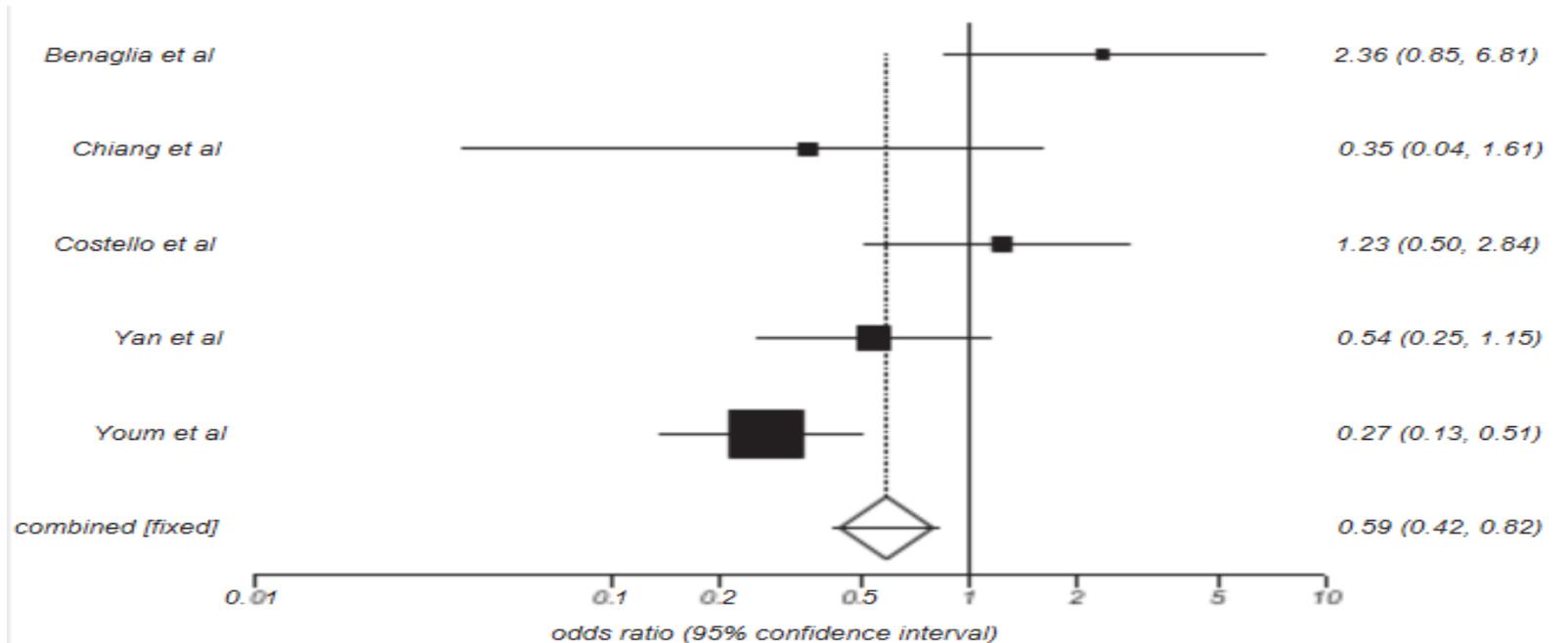
Zystische Adenomyose

Zystische Anteile, evtl. mit kompensatorische Hypertrophy des umgebenden Myometriums

5. Effekte auf die Fertilität



Lebendgeburtenrate pro IVF-Zyklus bei Frauen mit und ohne Adenomyose

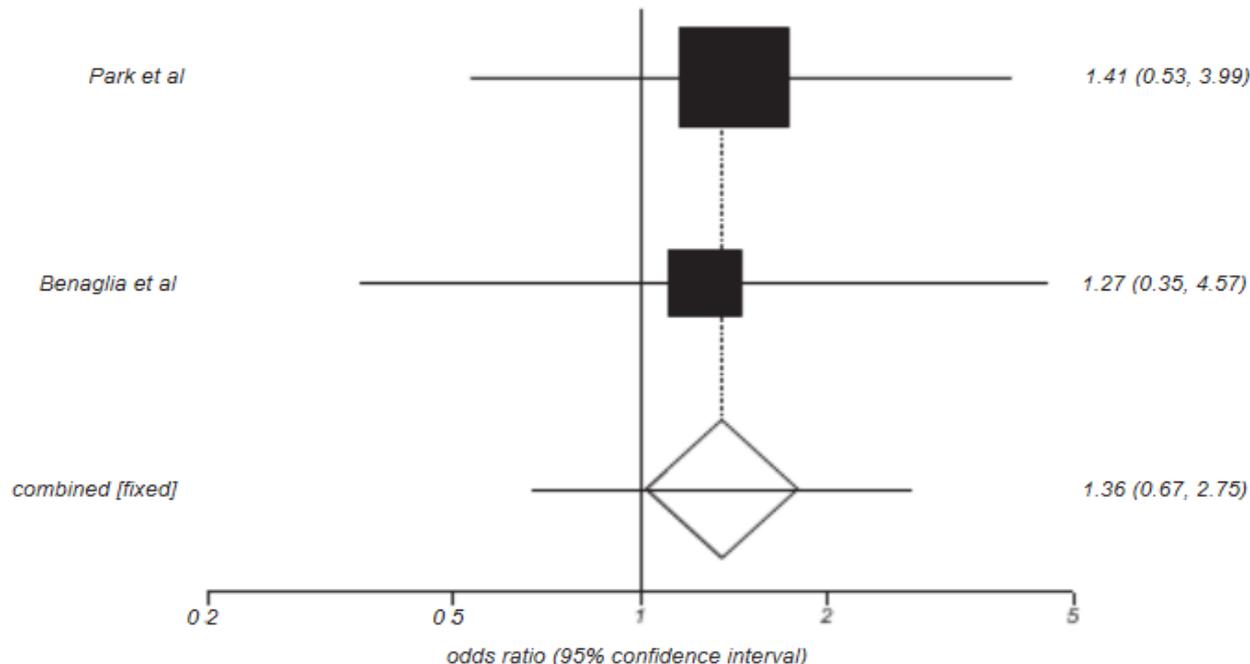


Die schlechte Nachricht: Die Schwangerschaftschancen sind reduziert. Die gute Nachricht: Schwanger werden ist möglich.

5. Effekte auf die Fertilität



Klinische Schwangerschaftschance pro IVF und Frischtransfer bei diffuser (links) und fokaler (rechts) Adenomyose.



Die Schwangerschaftschancen sind geringer bei einer diffusen Adenomyose.

6. Effekte auf die Schwangerschaft

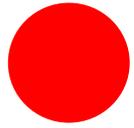


Variable	Adenomyosis (n = 72)	Non-Adenomyosis (n = 8244)	OR	95% CI
Preterm birth, n (%)				
<32 wk	5 (6.9)	25 (0.3)	24.53	9.12–66.02
<37 wk	9 (12.5)	336 (4.1)	3.36	1.66–6.82
Low birth weight, n (%)				
<1500 g	3 (4.2)	23 (0.3)	15.54	4.56–52.97
<2500 g	10 (13.9)	255 (3.1)	5.05	2.56–9.97

	Adenomyose, n= 36	Keine Adenomyose, n=144	P
Präeklampsie	5.6%	2.1%	n.s.
Post partum Hämorrhagie	25%	4.9%	P<0.01

Erhöhtes Risiko für Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, ggf. Präeklampsie und postpartale Blutung.

Für die Kinderwunschtherapie bedeutet das: Zwillinge vermeiden!



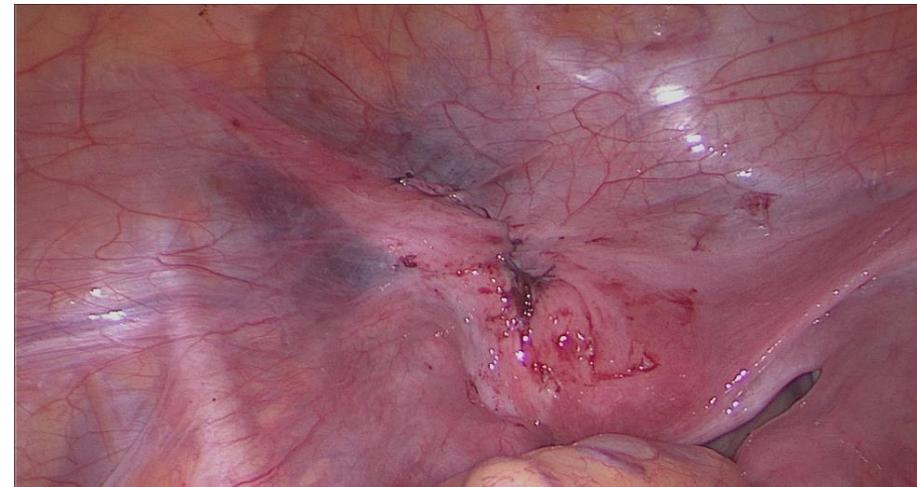
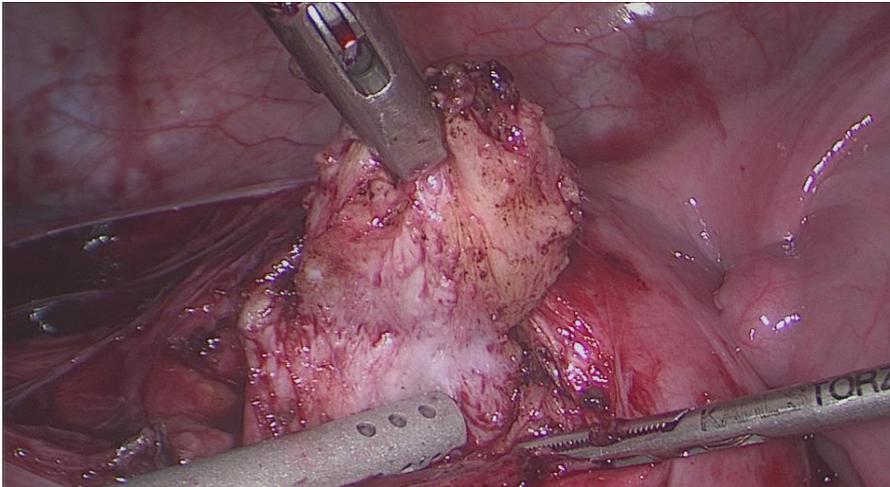
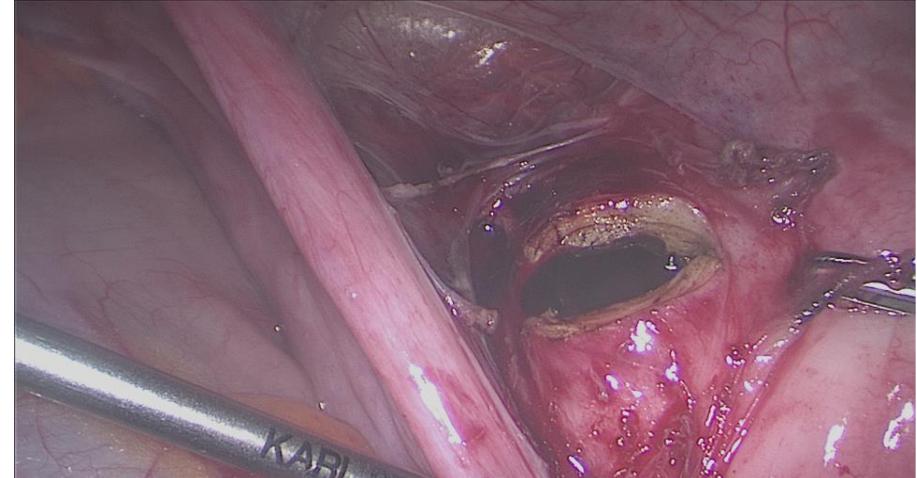
7. Chirurgische Behandlung

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Fokale Adenomyose:
Exzision



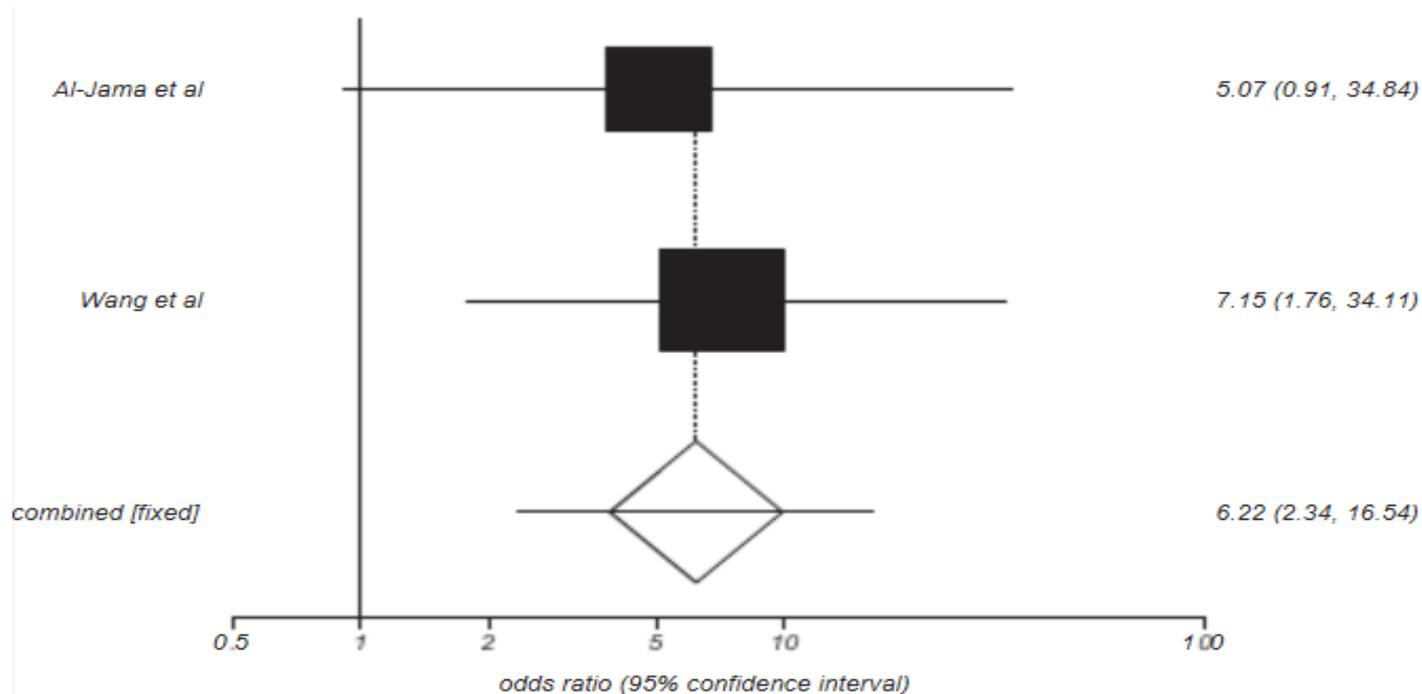
7. Effekte einer chirurgischen Therapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Kumulative Schwangerschaftsrate von Frauen, bei denen die Adenomyose operiert wurde vs. keine OP.



Chirurgische Behandlungen scheinen effektiv zu sein.

8. Medikamentöse Behandlung

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Medikamentöse Behandlungen, um die Symptome zu reduzieren:

- **Levenorgestrel-IUD** (Vannuccini et al., Fertil Steril, 2018)
- **Dienogest** (Osuga et al., Fertil Steril 2017)
- **GnRH Agonisten** (Fawzy & Mesbah, Arch Gynecol Obstet, 2015)

Neu: Oraler GnRH-Antagonist (Linzagolix): 1 Pat. mit Adenomyose behandelt: bessere Wirkung als Ulipristal.
Donnez & Donnez, Fertil Steril 2020

Linzagolix (Yselty®), Obseva, Genf: Orale Einnahme. 1x tgl. oral.
200mg täglich: Plus Add back. Geringere Dosis: kein Add back.
Wirksam bei Endometriose und Myomen. Zulassung EU ca. Ende 2020.

8. Effekte einer medikamentösen Behandlung

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



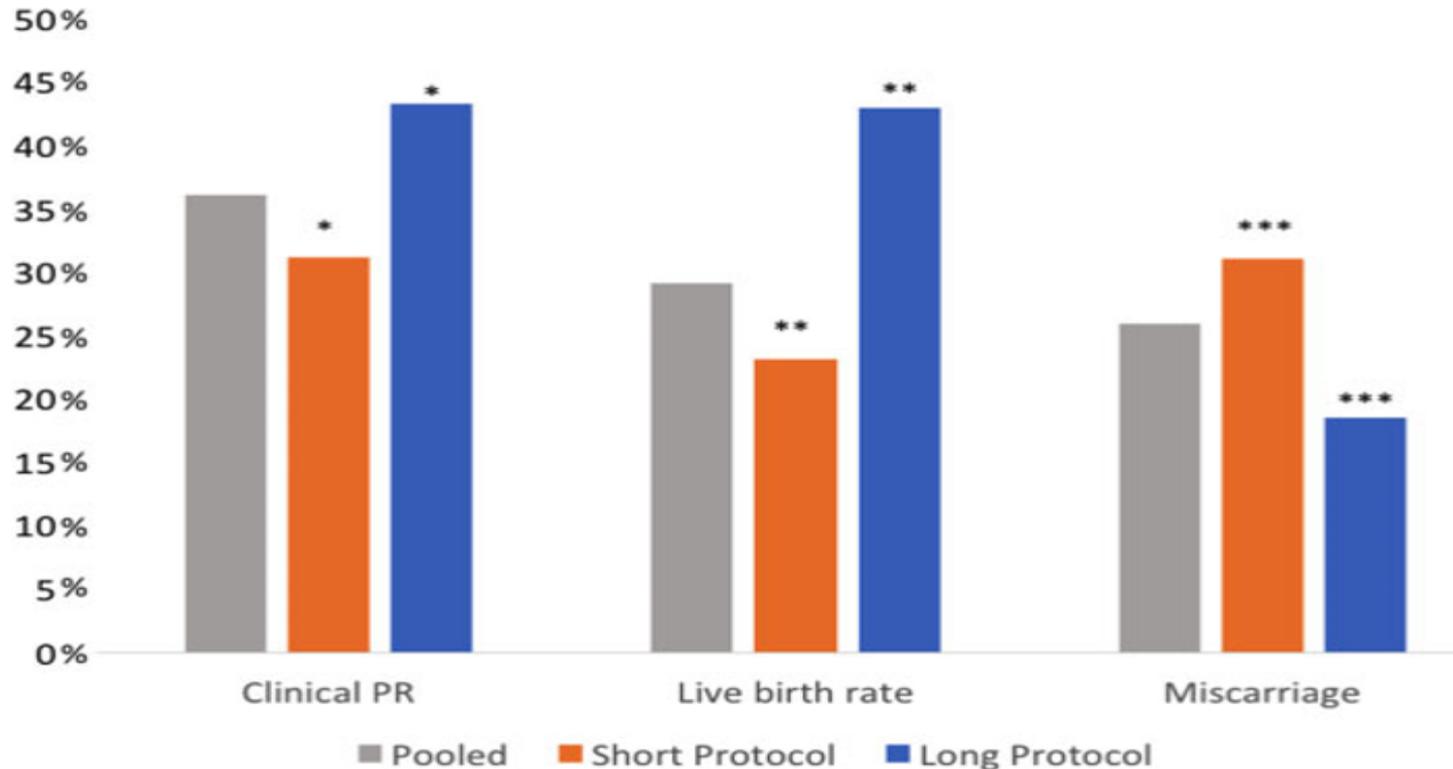
- **IVF: Höhere Schwangerschaftsraten nach einer GnRH-Agonisten-Behandlung in Auftauzyklen (51.3 vs. 24.8%)** Niu et al., Gynecol Endocrinol, 2013
- **IVF: Höhere Schwangerschaftsraten nach einer GnRH-Agonisten-Behandlung in frischen (30.5%) und Auftauzyklen (39.5%) vs. unbehandelten Kontrollen (25.2%)** Park et al., Clin Exp Reprod Med, 2016

**GnRH-Agonisten scheinen effektiv zu sein.
Aber nicht in allen Studien.**

8. Effekte einer medikamentösen Behandlung

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



IVF: Das lange Agonistenprotokoll (längere Downregulation) scheint vorteilhafter zu sein.

9. Sterilitätstherapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Mögliche Ursachen der reduzierten Fertilität:

- **Reduzierte uterine Peristaltik und Spermientransport**
- **Gestörte endometriale Funktion und Rezeptivität**

9. Sterilitätstherapie



Therapeutische Konsequenzen für eine Kinderwunschtherapie (wie bei der Endometriose):

- **Maximierung der Erfolgchancen pro Zyklus,**
- **Minimierung der Anzahl der Behandlungszyklen:**
 1. **Chirurgische Therapie falls möglich.**
 2. **Evtl. endokrine Vorbehandlung mit Dienogest oder GnRH-Agonisten über 3 Monate.**
 - I. **Bei niedriger Ovarreserve: Zyklusmonitoring (VZO) ± IUI, ggf. Minimal Stimulation IVF.**
 - II. **Bei hoher Ovarreserve: klassische IVF mit Embryoselektion und Transfer von 1 Top-Embryo.**

10. Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Eine Adenomyose sollte nicht übersehen werden.**
- **Die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention ist zu prüfen. Operation durch Spezialisten!**
- **Es sollte eine möglichst effektive Sterilitätstherapie gewählt werden.**
- **Vorgängig evtl. Durchführung einer endokrinen Therapie über 3 Monate.**
- **Optionen: VZO/IUI/Minimal stimulation IVF, klassische IVF je nach Anamnese, Wünschen des Paares, Alter und Ovarreserve.**
- **Zwillinge vermeiden.**



Ehemalige «Hot topics» Was ist aus ihnen geworden?

1. **ERA-Test**
2. **Uterustransplantation**

Therapien zur Verbesserung der endometrialen Funktion

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Das Endometrium ist bei der stimulierten IVF verändert.



Hypothese I: Bei der stimulierten IVF verschlechtert sich die endometriale Funktion.

Therapie I: Seminalplasma als physiologischer Modulator der endometrialen Funktion.



Hypothese II: Bei der IVF kommt es zu einer Desynchronisierung der Endometrium- und Embryo-Entwicklung.

Therapie II: ERA-Test: Endometriumbiopsie im Vorzyklus, Bestimmung der Endometriumentwicklung. Zeitliche Anpassung des Transfers des zuvor kryokonservierten Embryos.

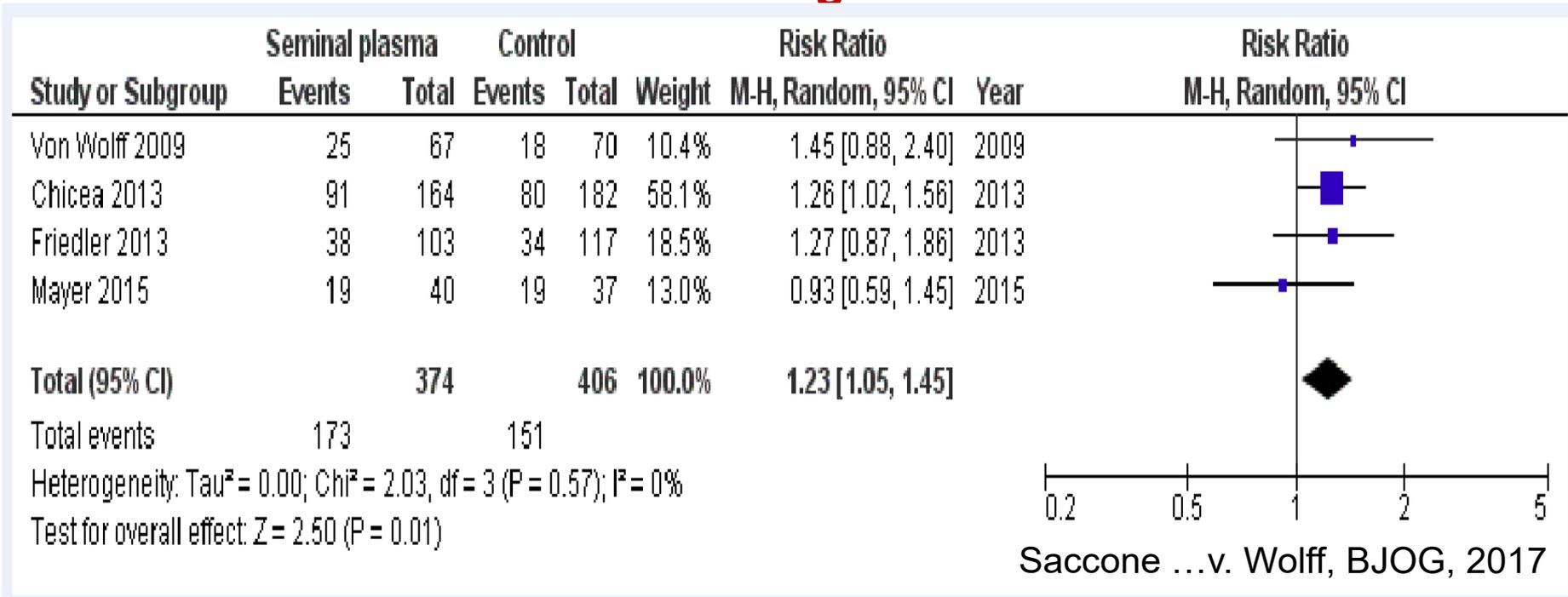
Therapie I: Effekt von Seminalplasma - RCTs

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Unverdünntes intravaginales oder intrazervikales Seminalplasma erhöht die Schwangerschaftschancen



Die intrauterine Applikation von Seminalplasma funktioniert allerdings nicht. von Wolff et al., Hum Reprod, 2013

Therapie II: ERA-Test – Methodik

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



RCT, 16 Zentren, 2013-2018

Power-Analyse: 546 Patientinnen. Vorzeitiger Abbruch der Studie nach 458 Patientinnen.

Randomisierung:

- PET: **P**ersonalisierter Transfer= Auftauzyklus mit zeitlich angepasstem **E**mbryo-**T**ransfer gemäss Embryobiopsie
- FET: **F**rozen-**E**T = Normaler Auftauzyklus
- Frisch-ET = Direkter Transfer

Simon et al. Reprod Biomed Online, 2020

ERA-Test - Ergebnisse

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Intention to treat-Analyse (alle Zyklen)

	PET n=141	FET n=148	Frisch-ET n=145	P-Wert
Lebendgeburtenrate 1. Transfer	40.4%	34.4%	44.1%	n.s.
Transfers total	2.6	2.3	2.6	n.s.
Kumulative Lebensgeburtenrate	62.4%	55.4%	58.6%	n.s.

Simon et al. Reprod Biomed Online, 2020

ERA-Test - Ergebnisse

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Per Protocol-Analyse (nur Transfers)

	PET n=80	FET n=92	Frisch-ET n=94	P-Wert
Lebendgeburtenrate 1. Transfer	56.2%	42.4%	45.7%	n.s.
Transfers total	3.1	2.1	3.5	n.s.
Kumulative Lebendgeburtenrate	71.1%	55.4%	48.9%	<0.05 PET vs. FET und PET vs. Frisch-ET
Kosten pro Geburt bei 1. Versuch, Euro	19.600,-	23.500	15.700,-	

Zeitbedarf für
1. Transfer

4 Monate

2 Monate



Proof of Principle, d.h. eine Synchronisierung von Endometrium- und Embryoreifung scheint gelungen zu sein.

Für die Praxis ist der ERA-Test aber ohne weitere Studien nicht sinnvoll anwendbar, da

- **Endometriale Biopsie erforderlich,**
- **Aufwändige Logistik,**
- **Hoher Zeitbedarf,**
- **Hohe Kosten,**
- **Nur geringe Verbesserung der Erfolgchancen.**



Ehemalige «Hot topics» Was ist aus ihnen geworden?

1. ERA-Test
2. Uterustransplantation



Lancet 2015: Eine Weltsensation

Livebirth after uterus transplantation

Mats Brännström, Liza Johannesson, Hans Bokström, Niclas Kvarnström, Johan Mölne, Pernilla Dahm-Kähler, Anders Enskog, Milan Milenkovic, Jana Ekberg, Cesar Diaz-Garcia, Markus Gäbel, Ash Hanafy, Henrik Hagberg, Michael Olausson, Lars Nilsson

Summary

Background Uterus transplantation is the first available treatment for absolute uterine infertility, which is caused by absence of the uterus or the presence of a non-functional uterus. Eleven human uterus transplantation attempts have been done worldwide but no livebirth has yet been reported.

Methods In 2013, a 35-year-old woman with congenital absence of the uterus (Rokitansky syndrome) underwent transplantation of the uterus in Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden. The uterus was donated from a living, 61-year-old, two-parous woman. In-vitro fertilisation treatment of the recipient and her partner had been done before transplantation, from which 11 embryos were cryopreserved.

Findings The recipient and the donor had essentially uneventful postoperative recoveries. The recipient's first menstruation occurred 43 days after transplantation and she continued to menstruate at regular intervals of between 26 and 36 days (median 32 days). 1 year after transplantation, the recipient underwent her first single embryo transfer, which resulted in pregnancy. She was then given triple immunosuppression (tacrolimus, azathioprine, and corticosteroids), which was continued throughout pregnancy. She had three episodes of mild rejection, one of which occurred during pregnancy. These episodes were all reversed by corticosteroid treatment. Fetal growth parameters and blood flows of the uterine arteries and umbilical cord were normal throughout pregnancy. The patient was admitted with pre-eclampsia at 31 full weeks and 5 days, and 16 h later a caesarean section was done because of abnormal cardiotocography. A male baby with a normal birthweight for gestational age (1775 g) and with APGAR scores 9, 9, 10 was born.

Interpretation We describe the first livebirth after uterus transplantation. This report is a proof-of-concept for uterus transplantation as a treatment for uterine factor infertility. Furthermore, the results show the feasibility of live uterus donation, even from a postmenopausal donor.



Flyckt et al., Transplantation, 2020:

Bericht vom Weltkongress der «International Society of uterine transplantation» September 2019, U.S.:

Bis zum Kongress ca.

- >20 Transplantationsteams weltweit
- Ca. 70 Transplantationen weltweit
- Ca. 20 geborene Kinder
- Ca. 2 Geburten nach postmortaler Spende
- Neuer Trend: Roboter assistierte Transplantation



Review von 52 Transplantationen bis Ende September 2019:

52 Transplantationen

- 38/52: Erfolgreiche OP
- 12/52: postoperative Hysterektomie aufgrund von Komplikationen
- 2/52: Keine Transplantation wegen Komplikationen

29 transplantierte Frauen versuchten 46x schwanger zu werden
(Auftauzyklus, 1 Embryo)

- 14 Frauen wurden mindestens 1x schwanger
- 16 Kinder wurden geboren (per Sectio)
- 2 Frauen gebährten 2 Kinder

Präeklampsie: 19% der Schwangerschaften

Frühgeburt: 63% der Schwangerschaften



Die Transplantation des Uterus ist noch immer experimentell.

Die Operation dauert lange, ist sehr teuer, risikoreich und mässig erfolgreich

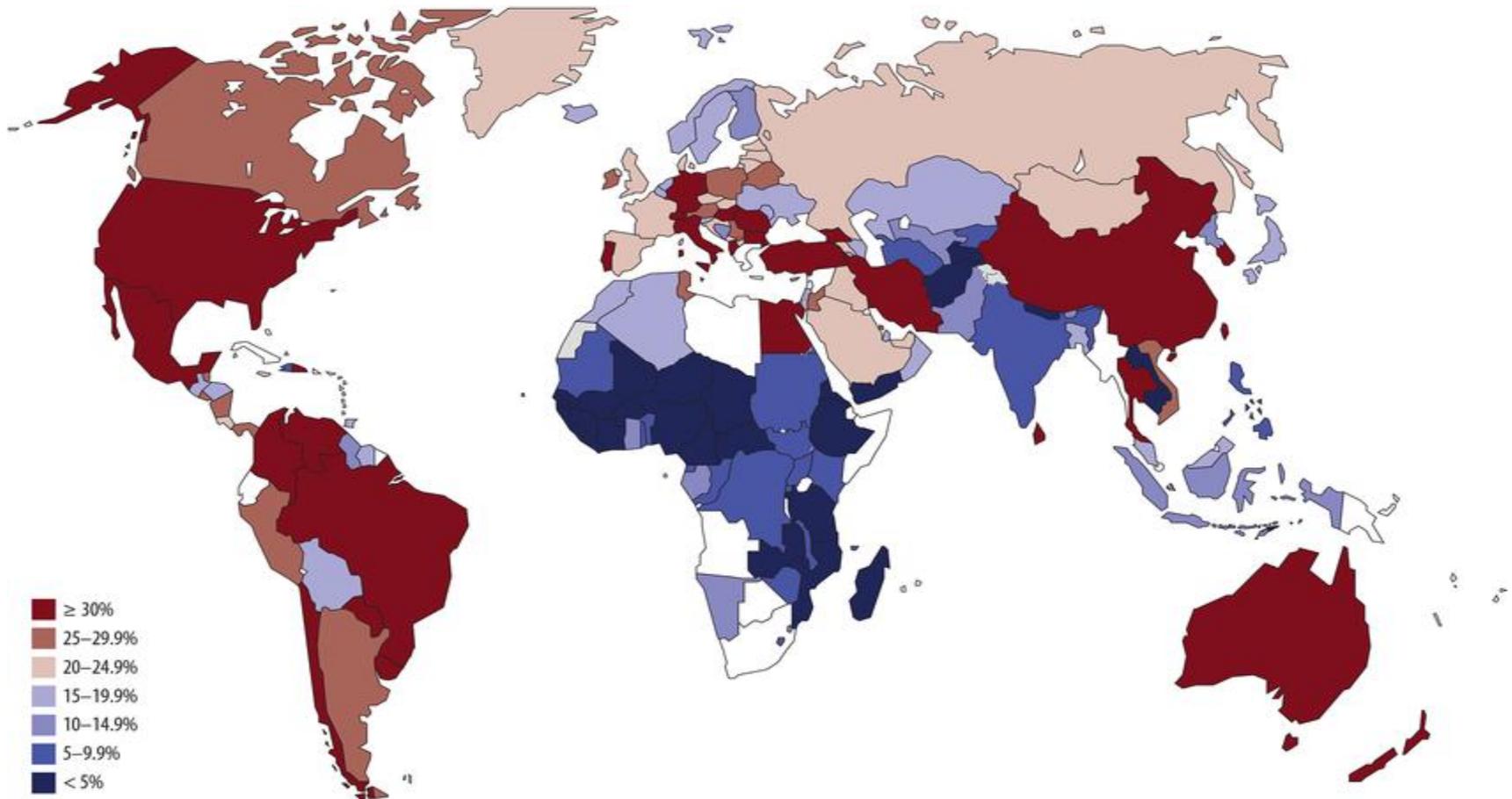
(Bei ca. $\frac{1}{4}$ der Frauen erfolgt aufgrund von Komplikationen eine Hysterektomie, ca. $\frac{1}{3}$ der operierten Frauen gebären ein Kind)

Eine Leihmutterschaft, eine Adoption und ein Verzicht auf ein Kind sind weiterhin mögliche und etablierte Alternativen.



Management der Isthmocele bei infertilen Patientinnen

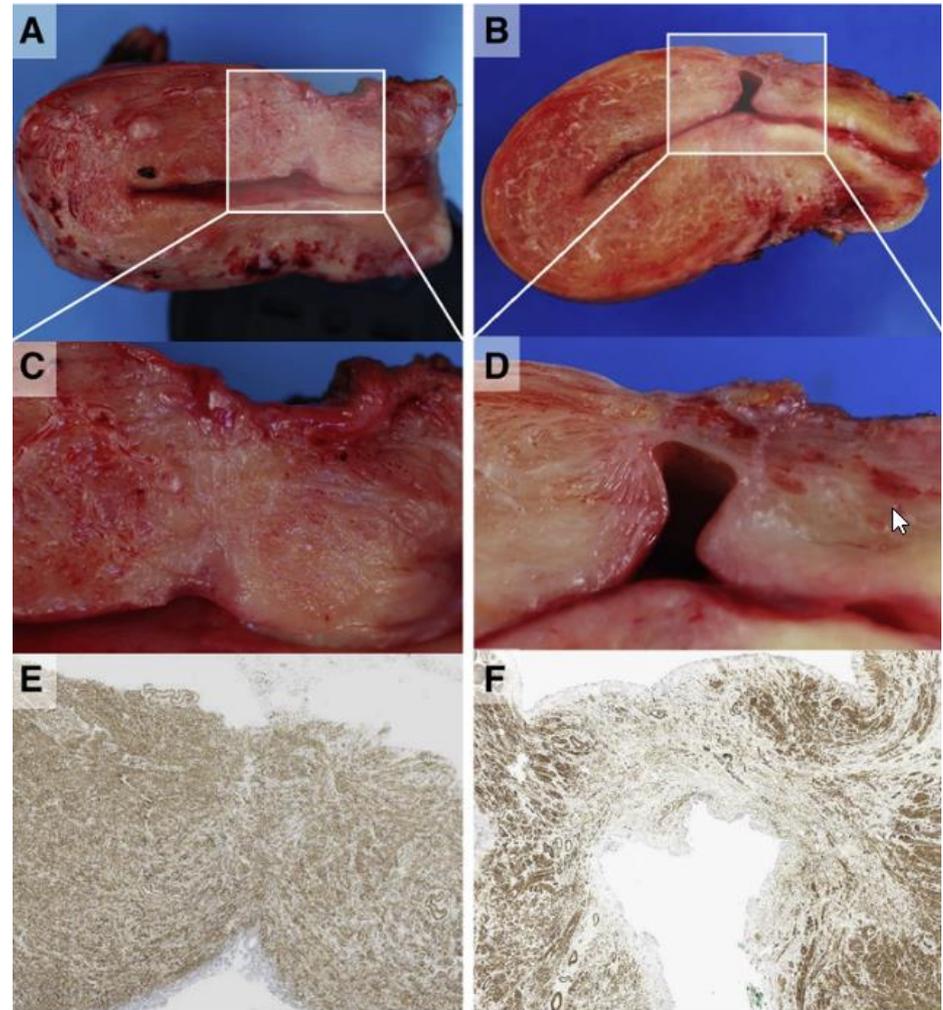
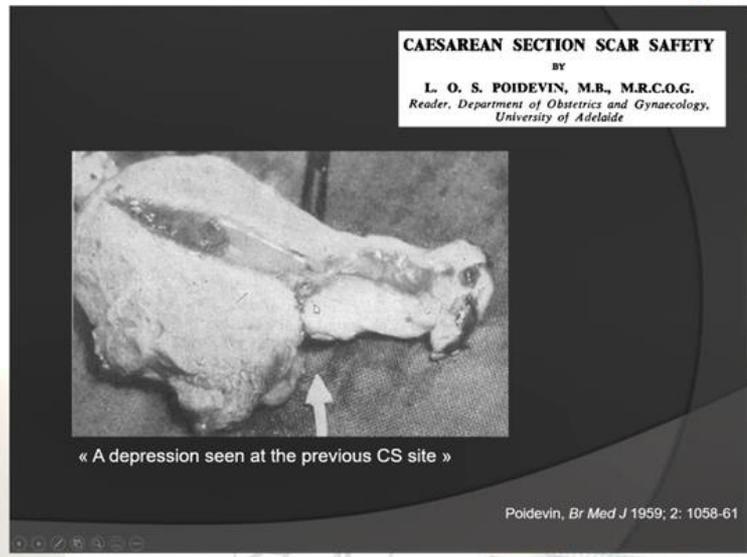
Section-Rate weltweit



Hintergrund

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Isthmocelen infolge einer Sectio sind unterschiedlich gross und klinisch somit unterschiedlich relevant.



- Die Wahrscheinlichkeit einer Geburt **nach einer Sectio** ist gemäss einer Metaanalyse bei allen Frauen **um ca. 10% reduziert** (RR=0.89, 95% CI 0.87-0.92). Gurol-Uganci et al., 2013; 28: 1943-1952.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Geburt **nach einer Wunschsectio** (ohne BEL) von low risk Einlings-Primiparae (ca. 16.142 Frauen, 15-40J) ist innerhalb der folgenden 10J **um ca. 20% reduziert** im Vergleich zu Frauen ohne eine Sectio (adj. HR 0.81, 95% CI 0.78-0.83). (Gurol-Uganci et al., Hum Reprod 2014, 29: 1320-1326)



Schwangerschaftsparameter **nach einer IVF-Therapie**, Intention to treat-Analyse

	Nach Sectio n=334	Ohne Sectio n=983	Adjustierte OR, CI 95%
Klinische Schwangerschaften	25.7%	33.8%	0.76 (0.56-1.03)
Aborte	22.1%	16.9%	1.40 (0.78-2.51)
Extrauterin-Schwangerschaften	0	0.2%	
Lebendgeburten	15.9%	23.3%	0.63 (0.45-0.87)



Symptome einer Isthmocele:

- Menometrorrhagien
- Dysmenorrhoe
- Dyspareunie
- Infertilität
- Hämatometra

Häufiger bei retroflektierten Uterus: durch erhöhte Wandspannung?



Diagnostische Ansätze:

- Vaginalsonographie
- MRI
- Hysteroskopie

Operative Ansätze:

- **hysteroskopisch**
- vaginal
- **laparoskopisch**

Entscheidungskriterien für OP-Technik:

- Alter
- Schwangerschaftsbestreben
- Infertilität
- Grösse der Isthmocele

Hysteroskopische Therapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Indikationen

- **Keine zusätzliche laparoskopische Sterilitäts-Diagnostik erforderlich**
- **Nur bei dickem Restmyometrium (>ca. 3mm)**
- **Nur bei antevertiertem Uterus**
- **Symptome stehen im Vordergrund, der Kinderwunsch weniger**

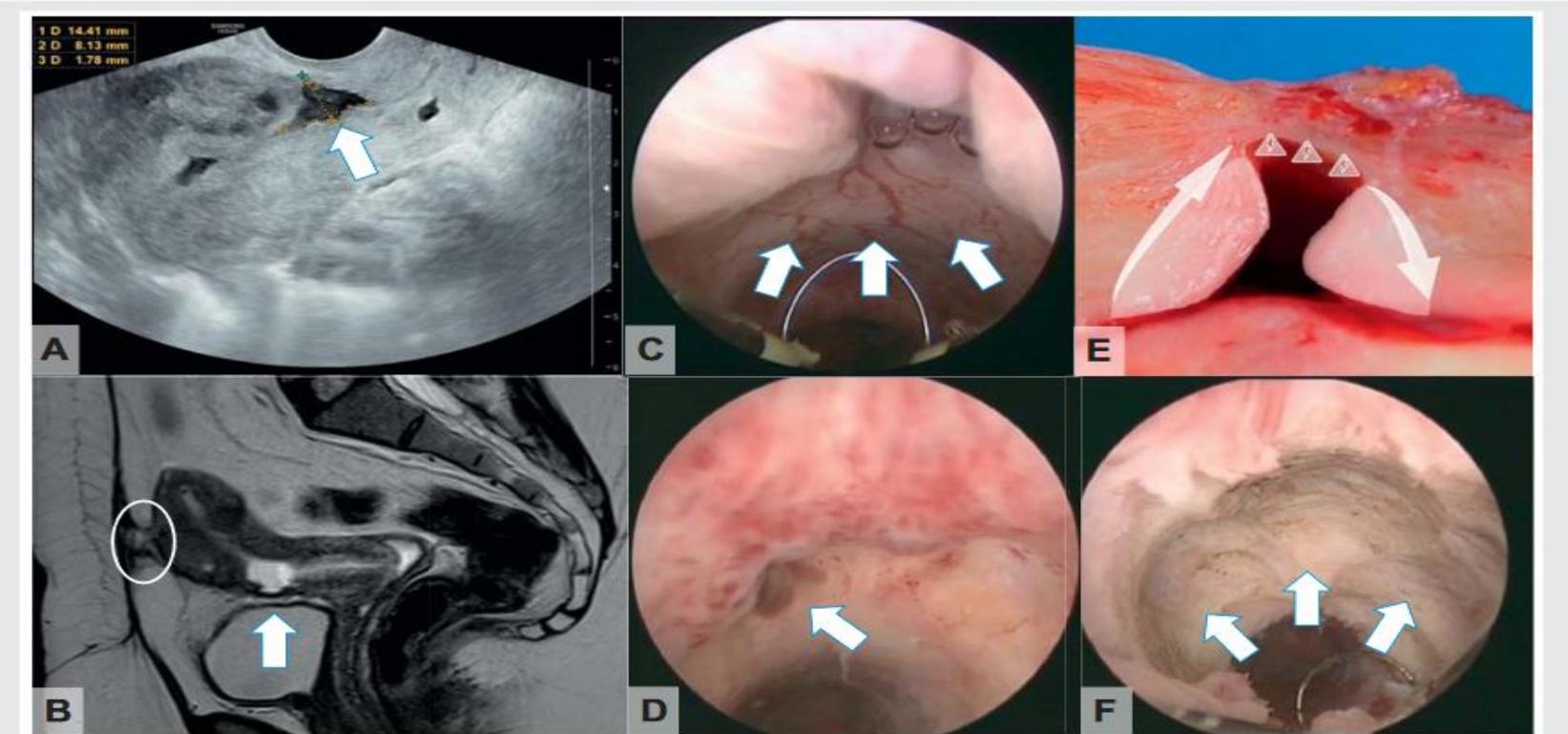
Behandlungsergebnisse

- **Verbesserung der Blutung: in 60-100% der Fälle**
- **Schwangerschaftsrate: 50-100%**

Hysteroskopische Therapie

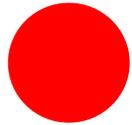
Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



(A) Sagittal transvaginal sonography view of a uterus presenting with a cesarean scar defect (CSD). The CSD corresponds to an anechoic area (arrow) measuring 14.41 mm in length and 8.13 mm in depth. The residual myometrium thickness is 1.78 mm. **(B)** Sagittal view of a T2-weighted magnetic resonance image showing a large CSD covered with a thin layer of myometrium (arrow). Dense adhesions (ellipse) can be seen between the anterior uterine wall and abdominal wall at some distance from the CSD. **(C)** Hysteroscopic view of a CSD. Dendritic blood vessels (arrows) are present on the surface of the CSD. **(D)** Hysteroscopic view of a CSD. Old blood retention is observed on the right lateral part of the CSD (arrow). **(E)** Hysteroscopic resection procedure. The superior and inferior edges of the CSD are resected (arrows), and the bottom of the defect (triangles) is fulgurated or electrocoagulated. **(F)** Final view after hysteroscopic resection of the CSD. Note that in this case, the bottom of the CSD was resected according to the method described by Shapira et al. (58).

Donnez. Cesarean scar defects. *Fertil Steril* 2020.

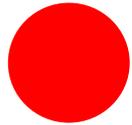


Indikationen

- **Keine zusätzliche laparoskopische Sterilitätsdiagnostik erforderlich**
- **Dünnes Restmyometrium**
- **Effektivität bei retroflektiertem Uterus kontrovers**
- **Ithmocele von vaginal gut erreichbar**

Behandlungsergebnisse

- **Verbesserung der Blutung: in 60-90% der Fälle**
- **Restmyometriumdicke: Vorher < 3mm, nachher ca. 5-10mm**
- **Schwangerschaftsrate: 20-40% (wenig Daten)**



Vaginale Therapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

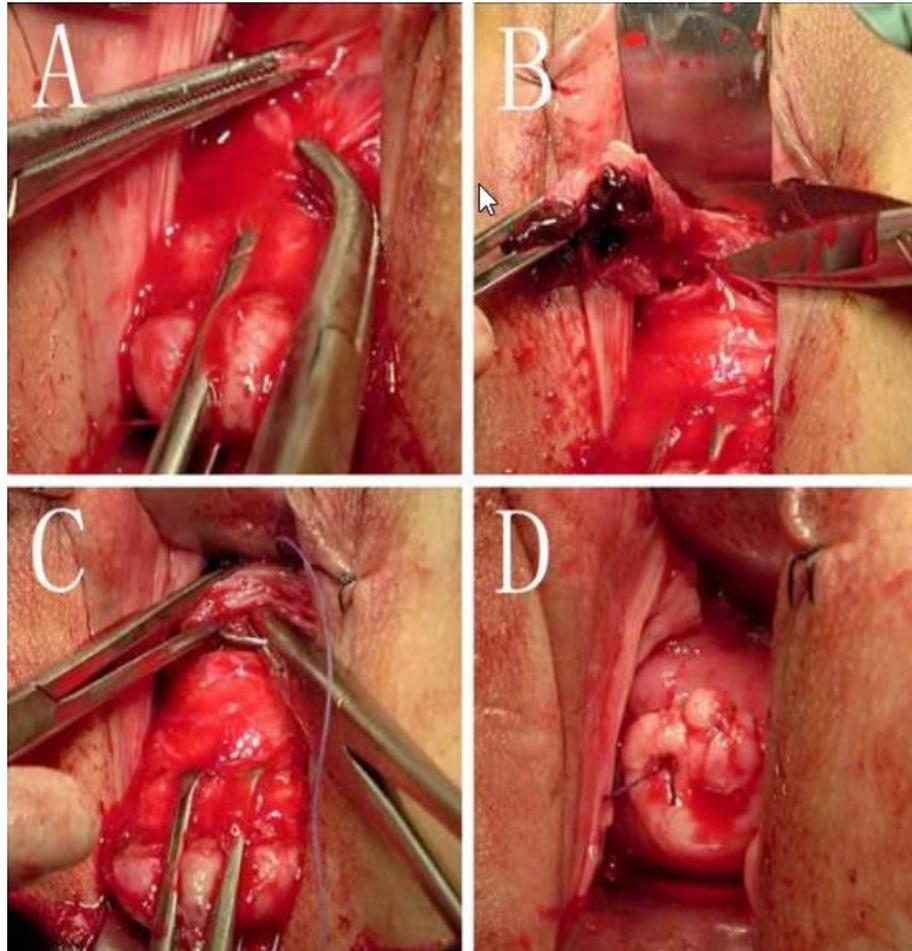
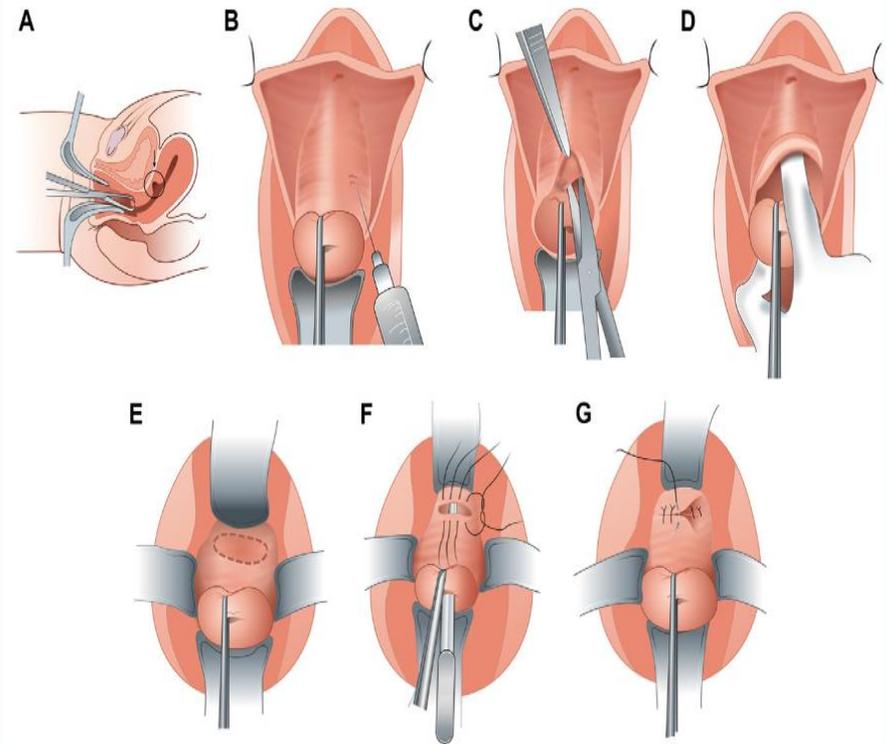


Fig. 2

Surgical technique. A, The anterior lip of the cervix is grasped using grasping forceps. B, Adrenaline (1:2000) is injected into the vesicocervical space to loosen the junctions via hydraulic pressure. C, The vaginal mucosa in the anterior vaginal wall is incised, and the vesicocervical space is opened. D, The bladder is dissected away from the uterus before incising the bladder peritoneum. The uterine isthmus is palpated to identify the cystic part and to determine the location of the scar diverticulum. E, The scar tissue is cut open, and the scar and surrounding tissue are excised. F, The hysterotomy is closed using 3 or 4 interrupted PDS 0 sutures. G, One more layer of sutures is added to strengthen the defect.



Chen et al., J Minim Invasive Gynecol, 2018

Luo et al., J Minim Invasive Gynecol, 2012

Laparoskopische Therapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Indikationen

- **Zusätzliche laparoskopische Sterilitätsdiagnostik erforderlich**
- **Dünnes Rest-Myometrium**
- **Auch bei retroflektiertem Uterus**

Behandlungsergebnisse

- **Verbesserung der Blutung: in 60-100% der Fälle**
- **Restmyometriumdicke: Vorher < 3mm, nachher ca. 5-10mm**
- **Schwangerschaftsrate: 20-40%**

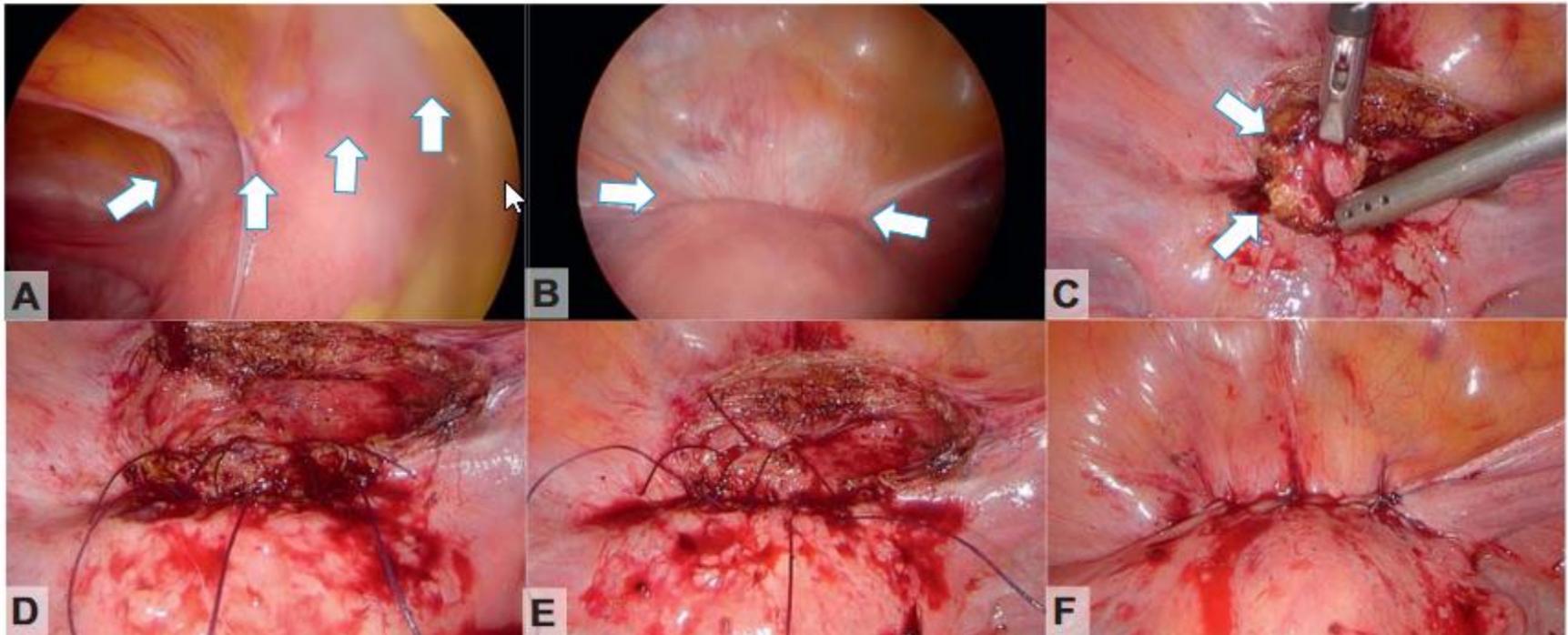
Laparoskopische Therapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



FIGURE 3



(A) Laparoscopic view of dense adhesions (*arrows*) between the anterior uterine wall and anterior abdominal wall. (B) Laparoscopic view of a cesarean scar defect (CSD) (*between arrows*). No adhesions are visible between the CSD and the bladder. (C) Complete resection of fibrotic tissue (*arrows*) is essential to ensure further healing. (D) Laparoscopic view of first-layer suture before the knots are tightened. (E) Laparoscopic view of second-layer suture before the knots are tightened. (F) Final laparoscopic view after covering the suture with a bladder peritoneal flap.

Donnez. Cesarean scar defects. *Fertil Steril* 2020.

Laparoskopische Therapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Bern: LSK und HSK kombiniert: Rendez-vous- Technik

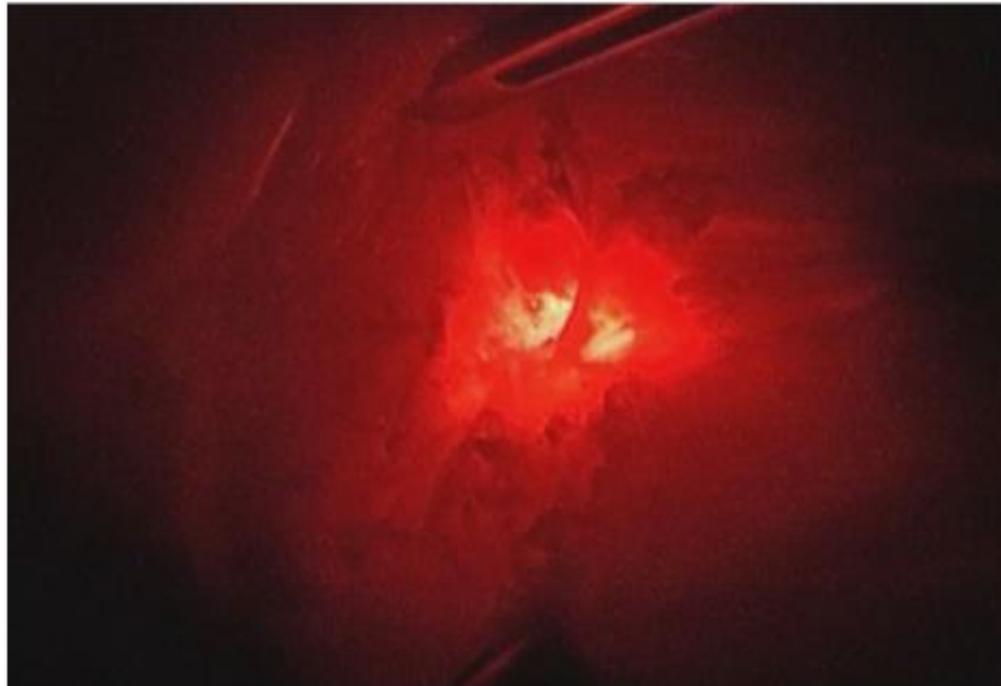


Fig. 1 Visualization of the scar defect during the laparoscopy while the hysteroscope with its *light* source is behind the defect (“Halloween sign”)

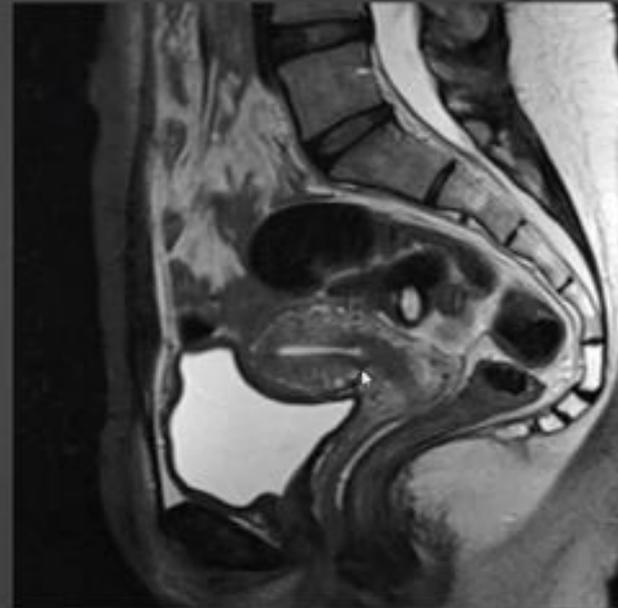
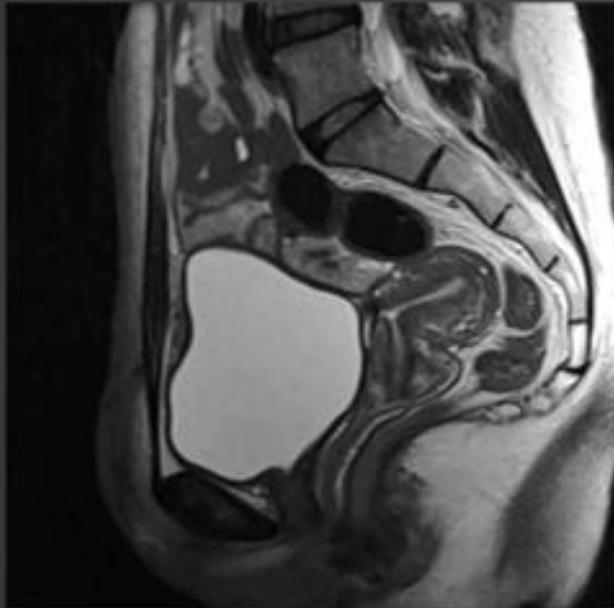
Laparoskopische Therapie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Antefixation in case of retroverted uterus





- **Keine Schwangerschaft für 3 Monate**
- **Bildgebung nach 3 Monaten (MRI, Sonographie)**

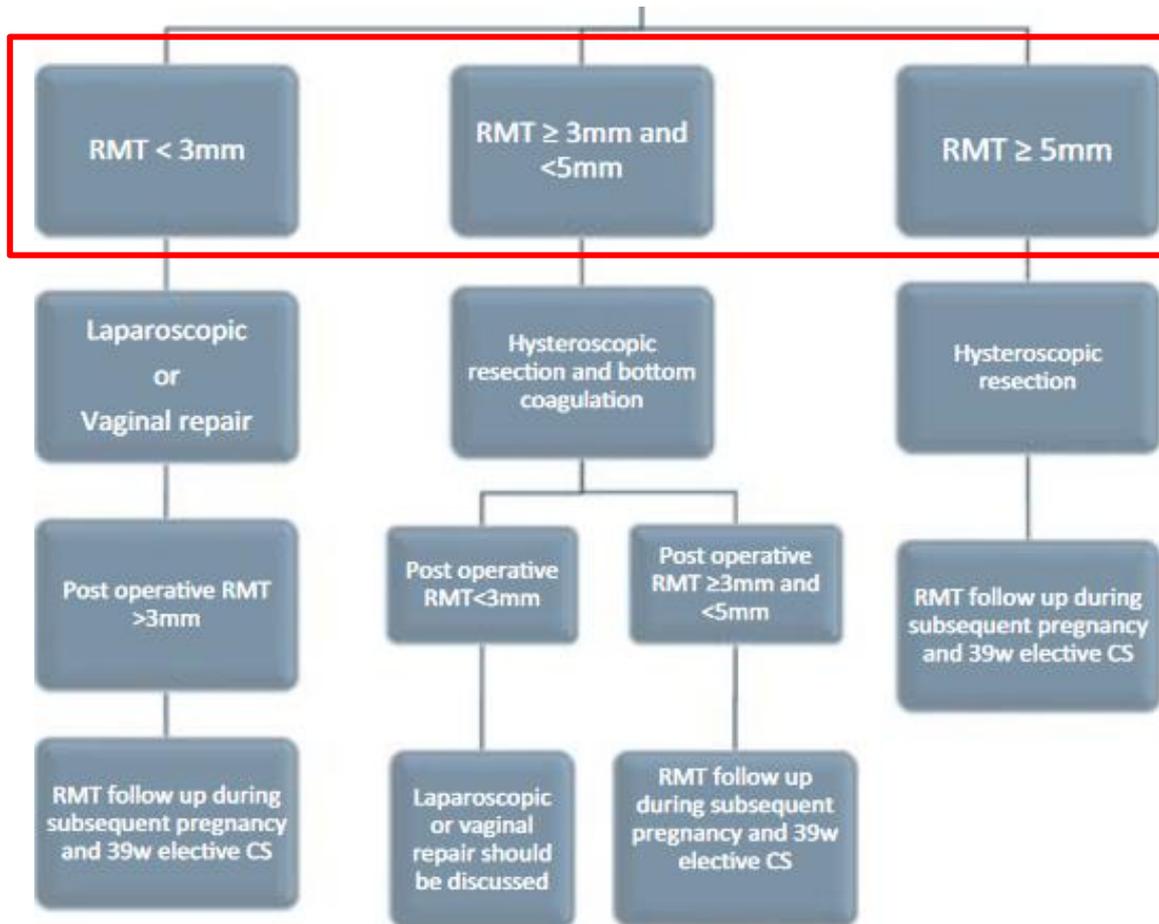
Zusammenfassung für die Praxis

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Kinderwunsch

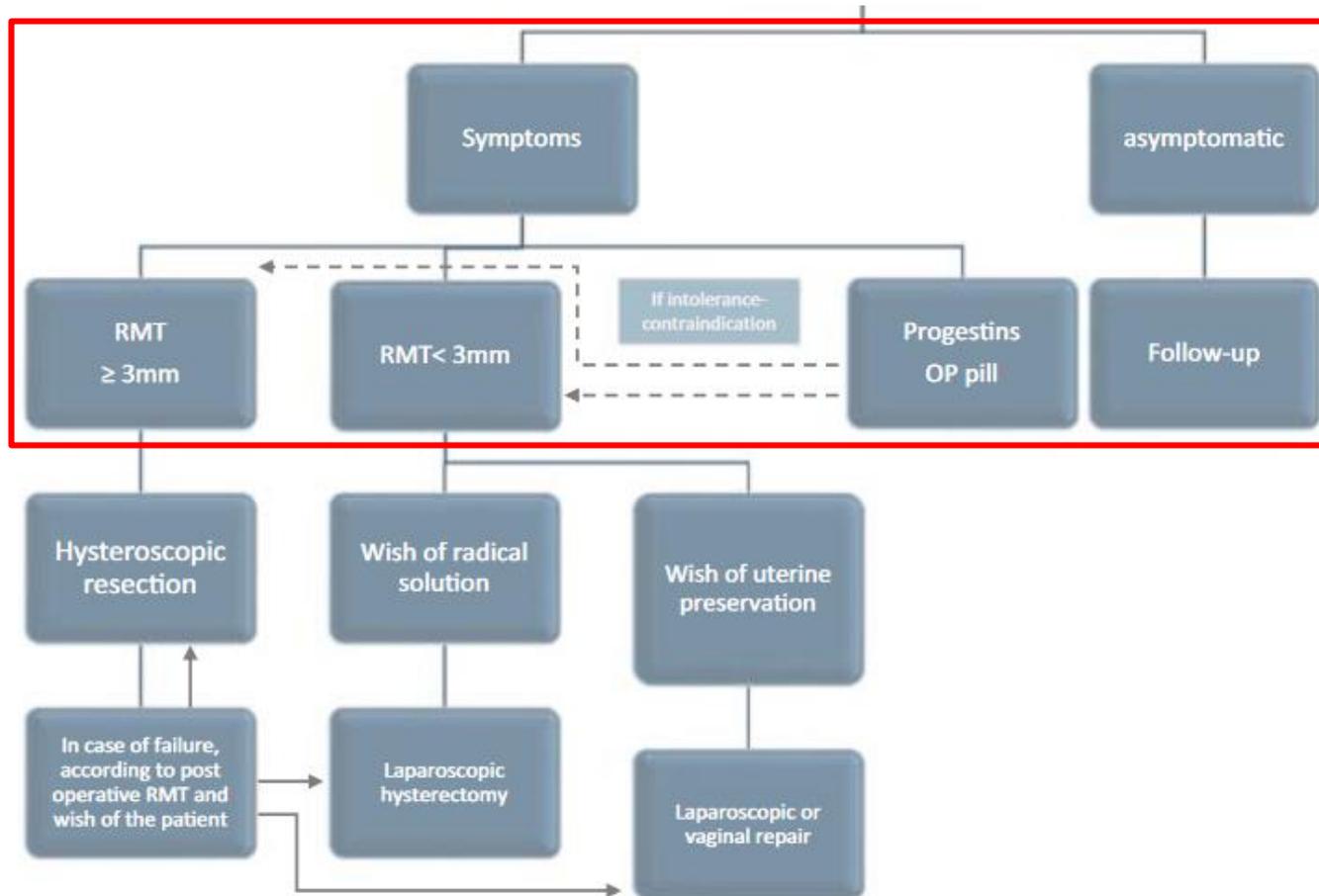


Zusammenfassung für die Praxis

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Kein Kinderwunsch





Krankenkassen - Erstattung fertilitätsprotektiver Massnahmen – ein kurzes Update -

Warum «hot»?

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Das BAG hat zum 01.07.2019 fertilitätsprotektive Leistungen zur Pflichtleistung der Krankenkassen erklärt.

Das BAG hat zum 01.07.2020 das Leistungsspektrum erweitert.

Wann / was wird erstattet?

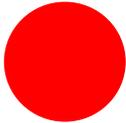
Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Bei malignen, **und ab 01.07.2020 auch bei nicht-malignen Erkrankungen:**

- **Alter postpubertär bis/mit 39J**
- **Risiko für eine Amenorrhoe / Azoospermie >20%**
- **Stimulation, Entnahme und Kryokonservierung von Oozyten**
- **Entnahme, Kryokonservierung und Transplantation von Ovargewebe**
- **Entnahme und Kryokonservierung von Spermien und Hodengewebe**
- **Lagerung von Oozyten, Spermien und Gewebe $\geq 10J$**



Droht ein logistischer GAU?

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Abrechnung:

Die AGER (S. Steimann), SGGG (B. Imthurn) und SGRM (M. v. Wolff) handeln seit 1 J mit den Krankenkassen Preise für fertilitätsprotektive Massnahmen aus. Bis ca. Ende 2020 stellen die Kinderwunschzentren deswegen keine Rechnungen sondern halten diese noch zurück.

Anerkennung der Erstattungspflicht:

Ärzte, Krankenkassen und Vertrauensärzte haben Schwierigkeiten das Kriterium «Risiko für eine Amenorrhoe / Azoospermie >20%» zu definieren. Es droht eine Welle von Nachfragen, Briefwechseln und Streit mit den Krankenkassen.

Deswegen.....

Droht ein logistischer GAU?

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Anerkennung der Erstattungspflicht:

Deswegen wurde für die *Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV)* eine «Indikationsliste» erstellt, die den Vertrauensärzten die Überprüfung der Indikationsstellung erleichtern soll. Diese wurde vom Vorstand von Fertisave akzeptiert.

Diese basiert auf den Angaben der folgenden Bücher. Die Vertrauensärzte haben Zugang zu der mehrsprachigen Liste und zu dem deutschsprachigen Buch.

Zur Vermeidung von Nachfragen ist es sinnvoll, wenn auch wir Ärzte uns an diese Indikationen halten.

SGV-Manual: Indikation zur Kostenerstattung bei:

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Link: http://www.vertrauensaerzte.ch/manual_rev5/

SGV Manual

Fertilitätsprotektive Massnahmen: wann, wie kombinierbar, wann kann eine Leistungspflicht empfohlen werden?

Autor: Prof. Dr. med. Michael von Wolff

August 2020

Reviewer: Dr. med. Ursula Schafroth

SGV Manual

Mesures de préservation de la fertilité: quand les mettre en œuvre et comment les combiner? Quand peut-on recommander une obligation de prestation?

Auteur: Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Août 2020

Reviewer: Dr. med. Ursula Schafroth

SGV-Manual: Indikation zur Kostenerstattung

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Indikationen:

Gemäss KLV Anhang 1

- Post-Pubertät bis zum vollendeten 40. Lebensjahr
- Therapie-bedingtes Amenorrhoeerisiko / Azoospermierisiko >20%

Gemäss medizinischer Voraussetzungen, basierend auf den Empfehlungen von *FertiPROTEKT* Netzwerk e.V., 2020 und *Fertisave*, Kommission der Schweizer Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM.

- Kurativer Therapieansatz
- Spätere Schwangerschaft mit der Erkrankung und der Therapie vereinbar
- Niedrige Risiken für die Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen

Erkrankungen und assoziierten Faktoren, bei denen meist ein Therapie-bedingtes Amenorrhoeerisiko / Azoospermierisiko >20% gegeben ist

SGV-Manual: Indikation zur Kostenerstattung

Weltkongresse 2020

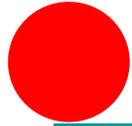
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Frauen:

Maligne Erkrankungen	Alter (Jahre)	Fertilitätsmindernde Therapie	Besonderheiten zur Durchführung <u>fertilitätsprotektiver Massnahmen</u>
Mammakarzinom	≥30	Chemotherapie	-
Hodgkin-Lymphom	≥30	Chemotherapie mit BEACOPP, COPP, OPP, MOPP etc.	Keine Massnahme vor reiner ABVD-Chemotherapie
Non-Hodgkin-Lymphom	Alter nicht definiert	Grosse Bandbreite möglicher <u>gonadotoxischer Therapien</u>	-
Akute Leukämien	Jedes Alter	Stammzelltransplantation	Eher keine Massnahme vor Induktionschemotherapie
<u>Borderline-Tumore der Ovarien</u>	Jedes Alter	Ovarektomie <u>bds.</u> oder relevanter Verlust von <u>Ovargewebe durch Tumorentfernung</u>	-
Ovarialkarzinom	Jedes Alter	Ovarektomie <u>bds.</u> oder relevanter Verlust von <u>Ovargewebe durch Tumorentfernung</u>	Massnahmen nur bei Erhalt des Uterus

SGV-Manual: Indikation zur Kostenerstattung



Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Zervixkarzinom	Jedes Alter	Chirurgie, Chemotherapie	In der Regel keine Massnahme da meist Hysterektomie
<u>Endometriumkarzinom</u>	Jedes Alter	Nicht relevant	Keine Massnahme erforderlich
Hirntumore-Gliome	Alter nicht definiert	Chemotherapie mit <u>Procarbacin</u>	Massnahmen eher nicht bei Therapie mit <u>Temozolamid</u>
Kolorektales und Rektumkarzinom	Alter nicht definiert	Chemotherapien mit <u>Oxaliplatin, Mitomycin,</u> Radiatio der Ovarien	-
Ewing-Sarkom	Jedes Alter	Chemotherapie	-
Osteosarkom	Jedes Alter	Chemotherapie	-
Weichteil- und Liposarkom	Alter nicht definiert	Chemotherapie, Radiatio der Ovarien	Sehr begrenzte Datenlage
Magenkarzinom	Alter nicht definiert	Chemotherapie	Sehr begrenzte Datenlage
Nicht-maligne Erkrankungen			
z.B. Rheumatische Erkrankungen, <u>Lupus erythematodes</u>	Nicht definiert	Behandlung mit <u>Cyclophosphamid</u>	Oft Einzelfallentscheidung da grosse Bandbreite an Erkrankungen und Therapien
z.B. Sichelzellanämie, <u>Fanconi-Anämie</u>	Jedes Alter	<u>Stamzelltransplantation</u>	-

SGV-Manual: Indikation zur Kostenerstattung

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Männer:

Bei Männern gelten die gleichen Angaben wie bei Frauen, jedoch ohne Altersbegrenzung, ausser:

Maligne Erkrankungen	Fertilitätsmindernde Therapie	Besonderheiten
Akute Leukämien	Induktionstherapien, Stammzelltransplantation	Massnahme vor Induktionstherapie, da im Fall einer geplanten Stammzelltransplantation keine Massnahme mehr möglich ist.
Hodenkarzinom	Orchidektomie bds. oder relevanter Verlust von Hodengewebe, Chemotherapie.	

Kombination fertilitätsprotektiver Massnahmen

Bei einem hohen Risiko für eine Amenorrhoe oder bei einer geringen Anzahl gewonnener Oozyten und einem ausreichend langen Zeitfenster bis zur Ovar-destruktiven Therapie:

- Kombination von 2 Stimulationszyklen mit jeweils einer Kryokonservierung von Oozyten oder
- Kombination der Entnahme und Kryokonservierung von Ovargewebe mit der Stimulation und Kryokonservierung von Oozyten.

Quellen:

- KLV, Kapitel 3, Gynäkologie, Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Anhang 1
- Fertility preservation in oncological and non-oncological diseases. Eds. M. von Wolff, Bern, F. Nawroth, Hamburg: Deutsche Ausgabe, 2020: Schmidt & Klaunig-Verlag, Englische Ausgabe, 2020: Springer-Verlag. Deutsche Edition kostenfrei abrufbar über das Intranet der SGV

Den Indikationen zugrunde liegende Daten/Bücher:

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



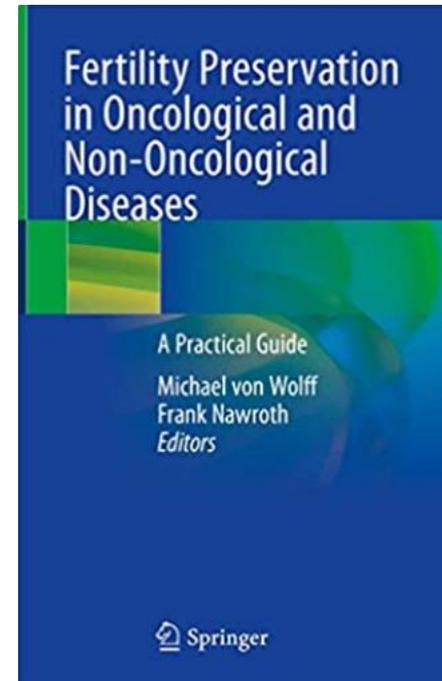
Deutsch-sprachig
kostenfrei



Herausgeber:
Michael von Wolff
Frank Nawroth

2. Auflage

Englisch-sprachig
Kindle Euro 93,-, gebunden 149,-



**Diese Version versende ich an die
«Weltkongress-Freunde» per e-mail**

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Hot Topics der Gynäkologischen und Reproduktions-Endokrinologie

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

*Prof. Dr. Petra
Stute*

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



1. Metformin-Dosierung bei übergewichtigen / adipösen Frauen mit PCOS
2. Metformin zur Gewichtsreduktion bei übergewichtigen / adipösen Nicht-Diabetikern
3. Einfluss von Tamoxifen auf Estradiol i.S. bei prämenopausalen Frauen mit HR-positivem Mammakarzinom



European Review for Medical and Pharmacological Sciences

2020; 24: 8136-8142

Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women

G. MORGANTE¹, M.G. MASSARO¹, V. SCOLARO², V. CAPPELLI¹,
A. LUDDI¹, L. TROÌA¹, V. DE LEO¹

¹Department Molecular and Development Medicine, University of Siena, Siena, Italy

²Humanitas Hospital, Rozzano, Milano, Italy

„Bringt mehr mehr bei mehr?“



Metformin (MET)

- Biguanid, „Insulinsensitizer“
 - Hemmung der Glukoneogenese in der Leber
 - Reduktion der gastrointestinalen Resorption von Kohlenhydraten
 - Reduktion der Insulinresistenz
 - Erhöhung der Glucoseaufnahme in den Muskel
- Zusätzliche pleiotrope Effekte
 - kardio- und vasoprotektiv, appetithemmend, lipidsenkend
 - antiproliferativ, antiinvasiv, antimetastasierend ...



Indikation für Metformin „in label“ = Diabetes mellitus Typ II

Indikation für Metformin „off label“

- Frauen mit PCOS ohne aktuellen Kinderwunsch
 - Erwachsene zur Behandlung von Gewichts-, hormonellen und metabolischen Veränderungen (Empfehlung)
 - Adoleszentin mit (V.a.) PCOS (in Erwägung ziehen)
- Frauen mit PCOS mit Kinderwunsch
 - MET alleine bei Anovulation mit Hinweis, dass es effektivere Methoden zur Ovulationsinduktion gibt
 - MET kombiniert mit Clomiphen bei Anovulation + BMI \geq 30
 - MET kombiniert mit Clomiphen bei Clomiphen-Resistenz



Metformin praktisches Vorgehen

- Info über gastrointestinale NW: dosisabhängig, selbstlimitierend
- Verringerung von NW:
 - Start mit niedriger Dosierung: **Metformin 500 mg 0 – 0 - 1**
 - Dosissteigerung alle 1-2 Wochen
 - Zieldosis: **Metformin 1500 - 2000 mg/Tag**
- Langzeittherapie mit Metformin gilt als sicher, aber Assoziation mit niedrigen Vitamin B12-Spiegeln (> HoloTC iS messen!)
- Kontraindikationen (u.a.): Niereninsuffizienz, schwere Lebererkrankung, Pankreatitis, Zustand vor, während und nach einer Operation, hypokalorische Ernährung (<1000 kcal täglich), Alkoholismus



- Prospektive nicht-randomisierte Kohortenstudie
- N=108 übergewichtige / adipöse Frauen mit PCOS und Insulinresistenz (= HOMA-IR > 2.5), Alter: 22-35 Jahre, keine Ko-Morbiditäten
- Alle Frauen nehmen **Metformin (MET) 3 x 500 mg/d + Lifestyle-Intervention** („Ernährungsanpassung“ (!?) + moderate-bis-schwere körperliche Belastung (Sport) 3 x 30-40 min/Woche) während **6 Monate**
- Alle Frauen, die nach 6 Monaten keinen normalen HOMA-IR haben (= **non-responder**), erhalten **MET 2500 mg/d** während **nochmal 6 Monate**
- **Endpunkte** (Baseline, nach 6 Monaten): BMI, Bauchumfang, Zyklus, Labor (nüchtern-Glucose, nüchtern-Insulin, gesamt-Cholesterol, FSH, LH, gesamt Testosteron, Estradiol, Androstendion, SHBG, Freier-Androgen-Index (FAI))



Charakteristika bei Baseline

	Group 1 "Responders" No. 47	Group 2 "Non-responders" No. 53	p-value
Age	24.91 ± 0.51	25.30 ± 0.40	0.5494
HOMA	3.09 ± 0.09	3.44 ± 0.09	0.0109
N. of menstrual cycles in 6 months	7.021 ± 0.37	5.51 ± 0.28	0.0014
BMI	28.46 ± 0.39	31.15 ± 0.40	< 0.0001
Fasting glucose mg/dl	89.03 ± 1.31	94.12 ± 1.18	0.0047
Fasting insulin mIU/mL	13.98 ± 0.22	14.67 ± 0.247	0.0433
Total cholesterol mg/dl	202.7 ± 4.29	218.9 ± 4.61	0.0124
Waists circumference cm	83.85 ± 1.02	89.34 ± 0.83	< 0.0001
LH mUI/ml	6.87 ± 0.16	7.39 ± 0.15	0.0186
FSH mUI/ml	6.07 ± 0.11	5.98 ± 0.11	0.5597
Estradiol pg/ml	31.55 ± 1.004	35.74 ± 1.10	0.0065
Testosterone pmol/l	0.6132 ± 0.01	0.611 ± 0.004	0.7808
SHBG nmol/l	31.89 ± 0.13	31.79 ± 0.12	0.5844
FAI	1.92 ± 0.019	1.92 ± 0.012	0.9804
Androstenedione pmol/l	2.72 ± 0.071	2.77 ± 0.075	0.6302

Responder = HOMA-IR nach 6 Monaten MET Therapie ≤ 2.5

Non-responder = HOMA-IR nach 6 Monaten MET Therapie > 2.5



Charakteristika nach 6 Monaten MET 1500 mg/Tag

Parameters	Responders (No. 47)		Non-responders		<i>p</i> -value
	At baseline	After 6 months	At baseline	After 6 months	
HOMA index	3.09 ± 0.09	2.25 ± 0.03	3.44 ± 0.09	3.06 ± 0.06	< 0.0001 ^a 0.0109 ^b 0.0012 ^c
BMI	28.46 ± 0.39	27.73 ± 0.36	31.15 ± 0.40	30.69 ± 0.37	0.1728 ^a < 0.0001 ^b 0.4050 ^c
Fasting glucose mg/dl	89.03 ± 1.31	81.34 ± 0.62	94.12 ± 1.18	89.68 ± 0.83	< 0.0001 ^a 0.0047 ^b 0.0027 ^c
Fasting insulin mIU/mL	13.98 ± 0.22 7	11.23 ± 0.11	14.67 ± 0.25	13.78 ± 0.18	< 0.0001 ^a 0.0433 ^b 0.0044 ^c
Testosterone pmol/l	0.61 ± 0.01 N = 47	0.58 ± 0.005	0.61 ± 0.004	0.60 ± 0.004	0.0009 ^a 0.7808 ^b 0.2417 ^c
SHBG pmol/l	31.89 ± 0.13 47	34.36 ± 0.22	31.79 ± 0,12	32.79 ± 0.18	< 0.0001 ^a 0.5844 ^b < 0.0001 ^b
FAI	1.92 ± 0.02 = 47	1.70 ± 0.017	1.92 ± 0.01	1.84 ± 0.013	< 0.0001 ^a 0.9804 ^b < 0.0001 ^c

^abetween responders. ^bbetween responders and non-responders at baseline.



Charakteristika nach 6 Monaten MET 2500 mg/Tag bei „non-respondern“

Parameters	Group 2 “Non-responders”		p-value
	At baseline	After 6 months of Metformin 2500 gr	
HOMA index	3.44 ± 0.09	2.49 ± 0.04	< 0.0001
BMI	31.15 ± 0.40	30.08 ± 0.37	< 0.05
Fasting glucose mg/dl	94.12 ± 1.18	82.53 ± 0.69	< 0.0001
Fasting insulin mIU/mL	14.67 ± 0.2469	12.20 ± 0.14	< 0.0001
Testosterone pmol/l	0.61 ± 0.004	0.58 ± 0.005	< 0.0001
SHBG nmol/l	31.79 ± 0.12	36.02 ± 0.25	< 0.0001
FAI	1.92 ± 0.01	1.62 ± 0.02	< 0.0001
Total cholesterol mg/dl	218.9 ± 4.61	203.48 ± 5.21	< 0.0001
Waist circumference cm	89.34 ± 0.83	86.21 ± 4.10	< 0.05
No. of menstrual cycles in 6 months	5.51 ± 0.28	6.97 ± 0.31	< 0.001

Data are presented as Mean (M) ± Standard Deviation (SD).

Jetzt sind alle Parameter signifikant verbessert und vergleichbar mit den Ergebnissen, die „Responder“ bereits mit MET 1500 mg/Tag während 6 Monaten erzielt haben.

Schade! Keine Angaben in der Studie zur Compliance der Lifestyle-Intervention.



- Die **MET-Dosis** sollte bei Frauen mit PCOS dem **BMI angepasst** werden, um die gewünschten klinischen (BMI, BU, Zyklus), metabolischen (Glukose- und Lipidstoffwechsel) und hormonellen (Androgene) Veränderungen zu erzielen.
- Aber: MET ist kein echter “Schlankmacher“ (BMI nach 12 Monaten MET immer noch > 30)
- **Daher: wie ist im Allgemeinen der Effekt von MET auf das Gewicht übergewichtiger / adipöser Menschen ohne Diabetes mellitus?**



European Journal of Clinical Pharmacology (2019) 75:437–450

<https://doi.org/10.1007/s00228-018-2593-3>

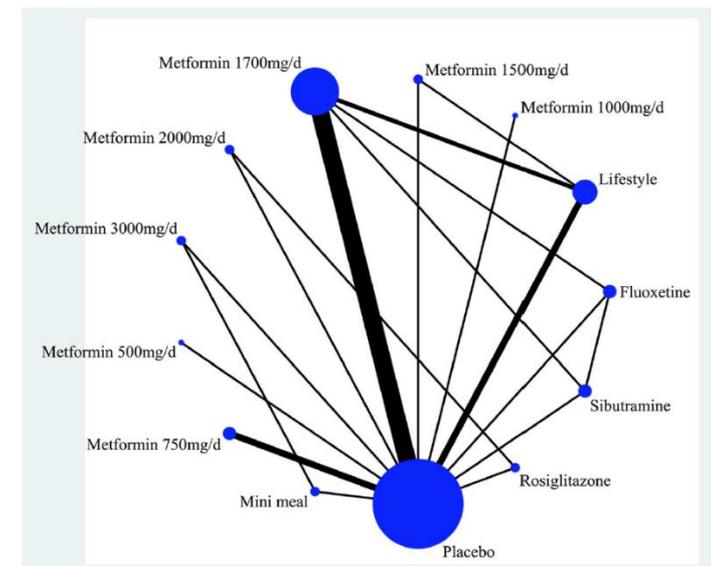
REVIEW



Role of metformin in overweight and obese people without diabetes: a systematic review and network meta-analysis

Fuhai Hui¹ · Yingshi Zhang¹ · Tianshu Ren^{1,2} · Xiang Li^{1,2} · Mingyi Zhao¹ · Qingchun Zhao^{1,2}

- Systematisches Review und „network“ Metaanalyse
- 34 Studien
- N=8461 Frauen und Männer (Adoleszente und Erwachsene) mit Übergewicht oder Adipositas
- Diverse interventionelle Vergleiche:



Ergebnisse

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Endpunkt	Subgruppe	Standardized mean differences	Metaregression (p)
BMI (kg/m ²)	Alle (n=41 Studien)	-0.05 (-0.45 - 0.34)	nicht signifikant
Gewicht (kg)	Alle (n=36 Studien)	-0.19 (-0.5 – 0.11)	nicht signifikant
	MET 3-6 Monate (n=15 Studien)	-0.68 (-1.16 – (-0.2))	signifikant

- **Übergewichtige / adipöse Adoleszente:** MET 2000 mg/Tag während 6 Monate am erfolgreichsten für eine Gewichtsreduktion (Empfehlung aber MET 1000 mg/Tag während 3 Monate)
- **Übergewichtige / adipöse Erwachsene:** am erfolgreichsten für eine Gewichtsreduktion sind Lifestyle-Interventionen und Minimeals, gefolgt von MET 3000 mg/Tag während 6 Monate
- **Sicherheit:** MET hat keinen negativen Einfluss auf Leber-, Lipid- und Entzündungswerte

Fazit für die Praxis (I)

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- MET hat einen dosis-abh. Effekt auf BMI und Körpergewicht
- **Adoleszenz: MET 1000 mg/Tag während 3 Monate**
(besser als Lifestyle-Intervention)
- **Erwachsene: MET 3000 mg/Tag während 6 Monate**
(ist aber weniger effektiv im Vergleich zu Lifestyle-Interventionen!)
- MET ist kein echter “Schlankmacher“
- **Um Anpassungen des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens kommt man bei Übergewicht und Adipositas nicht drum herum ...**



Wer nun denkt, dass man dann **anstelle von Lifestyle-Intervention + MET** einfach nur Liraglutide nehmen könne, der irrt ...

Indikation von Saxenda® (Arzneimittelkompendium)

als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten mit einem BMI von

1) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

2) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ + Prädiabetes / T2DM, arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie



Kostenübernahme von **Saxenda®**

durch Grundversicherung seit 01.04.2020 bei Erwachsenen ohne Vorbehandlung mit einem GLP1-Agonisten und

- Ausgangs-BMI ≥ 35
- Ausgangs-BMI ≥ 28 + Prädiabetes / T2DM, arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie

Kostengutsprache (210 CHF/Packung) über zunächst 10 Monate (max. 3 Jahre) wird nur erteilt, wenn u.a.

- Verschreibung durch internistischen Endokrinologen / Diabetologen / Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Adipositas (BAG Liste)
- Begleitende Ernährungsberatung, dokumentierte (!) 500 kcal/Tag-Defizit-Diät und verstärkte körperliche Aktivität (zB Schrittzähler)



ARTICLE IN PRESS

Original Study

Risk Factors for Tamoxifen-Induced Ovarian Hyperstimulation in Breast Cancer Patients

Min Kyoon Kim,¹ Hee-Chul Shin²

Clinical Breast Cancer, Vol. ■, No. ■, ■-■ © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Breast cancer, FSH, High E2, Ovary hyperstimulation, Tamoxifen



43-jährige Patientin mit HR+ Mammakarzinom ED 40-jährig

- Brusterhaltende Therapie mit Radiatio
- seitdem Tamoxifen 20 mg/Tag (TAM)
- sekundäre Amenorrhoe
- Aktuelles Labor: FSH 37.4 U/l, E2 < 20 pmol/l

Frage: ist die Patientin postmenopausal?

Antwort gem. National Comprehensive Cancer Network 2014:

ja, denn »... If they are amenorrheic on TAM, and FSH and serum estradiol are in the postmenopausal range.«

Frage: stimmt das immer?

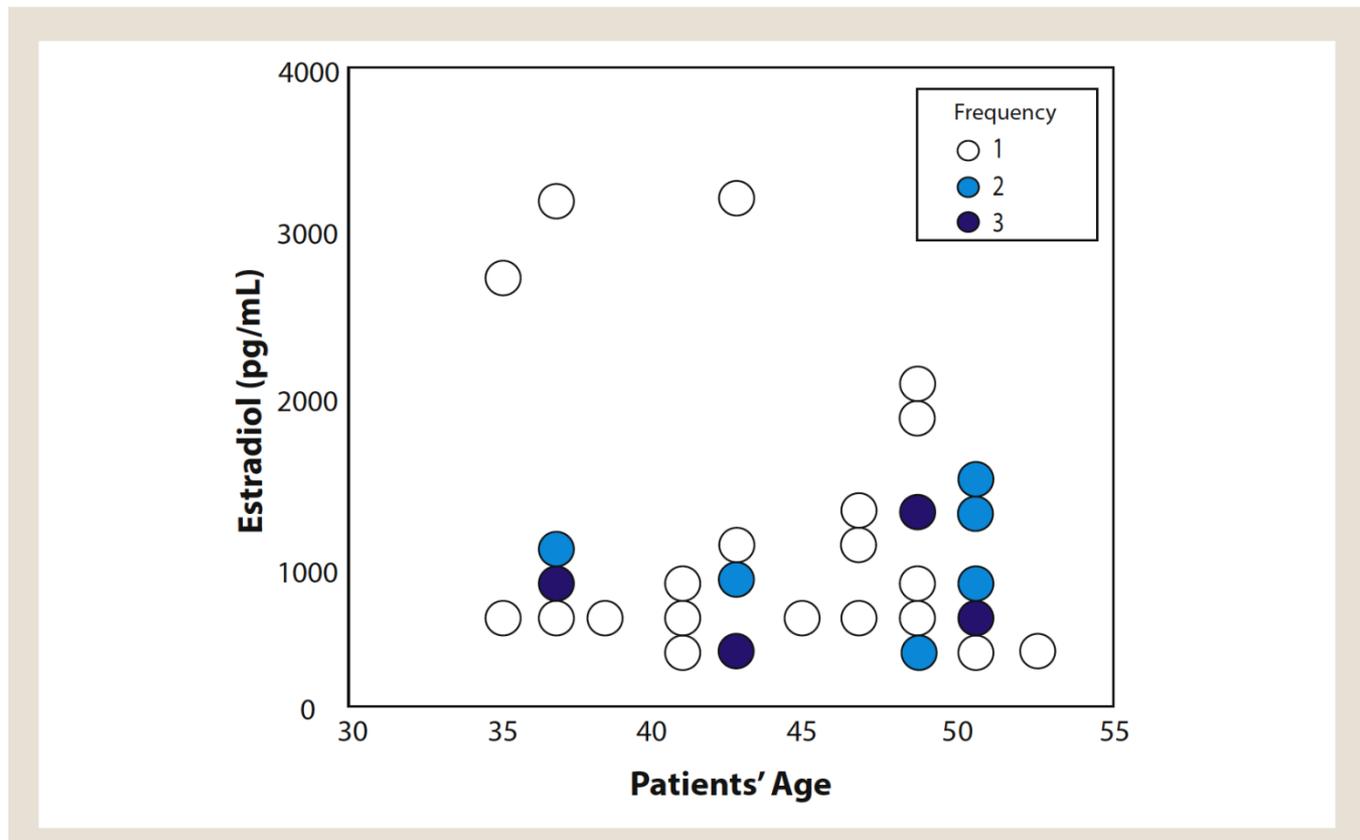


- Retrospektive Kohortenstudie an 205 Frauen mit HR+ Mammakarzinom (Stadium 0-III) und < 60 Jahren, die TAM 20 mg/Tag einnahmen und keine adjuvante CHT erhielten.
- Follow-up 4 Jahre.
- Fragen
 - Inzidenz
 - Progress
 - Risikofaktorender TAM-induzierten ovariellen Hyperstimulation
= **E2 i.S. > 400 pg/ml** (1468.00 pmol/l)



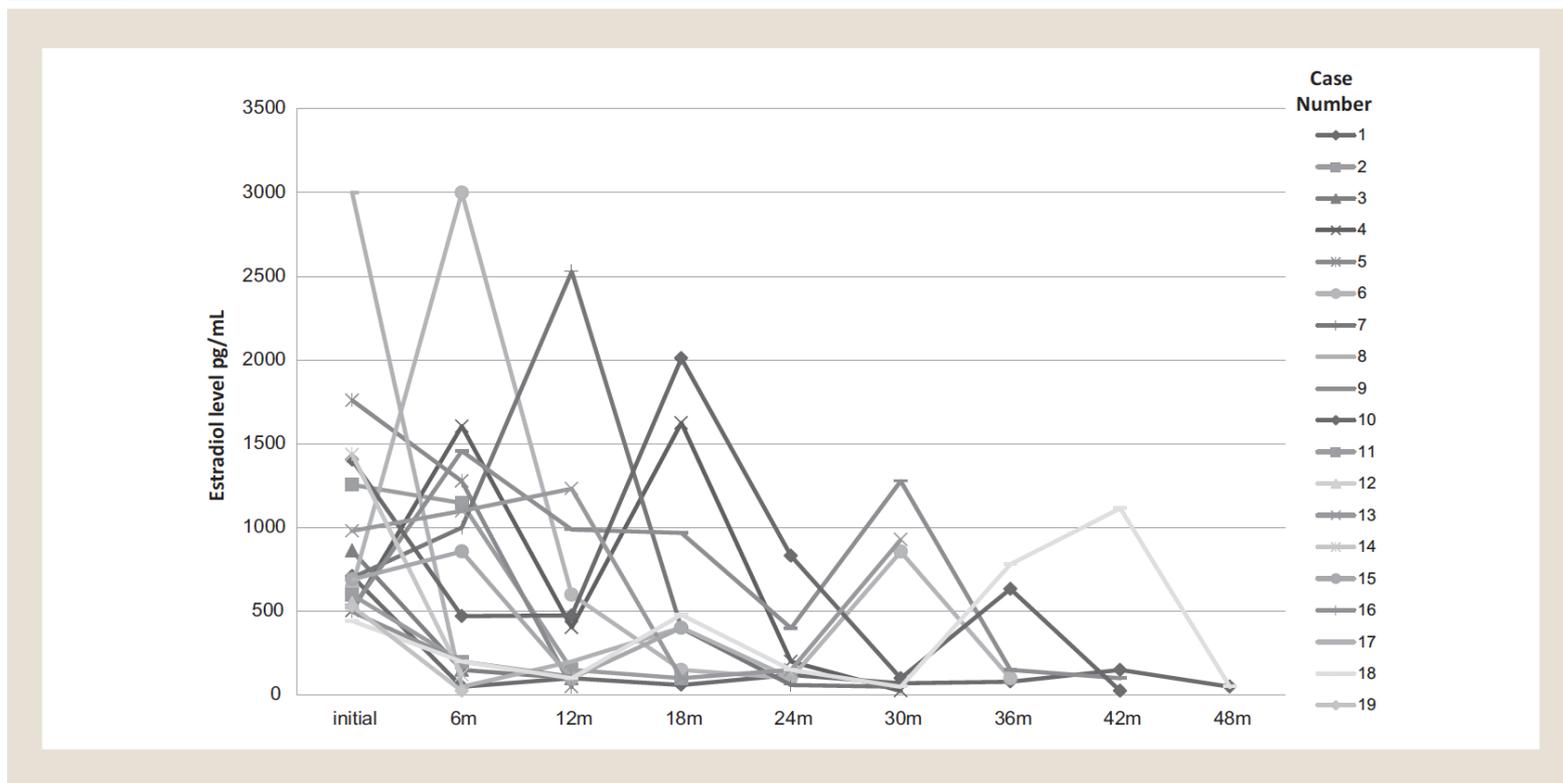
- 19 / 205 (**9.3%**) hatten während 4 Jahre Follow-up eine TAM-induzierte ovarielle Hyperstimulation:
FSH 11.5 \pm 7 U/l, **E2 1047** \pm 638 **pg/ml** (3846 pmol/l)
(schade: keine Angaben zu FSH und E2 i.S. der anderen Frauen)
- Durchschnitts**alter** bei TAM-induzierter ovarieller Hyperstimulation: **44.4** \pm 5 **Jahre**
- **Dauer ab TAM Start** bis 1. Mal TAM-induzierte ovarielle Hyperstimulation: **400** \pm 290 (Range 56-1021) **Tage**

Figure 1 Distribution of Records of High Serum Estradiol (E2) Levels in Follow-up Laboratory Results According to Patient Age



- v.a. junge Frauen haben hohe E2 i.S. Level
- einige Frauen haben immer mal wieder hohe E2 i.S. Level

Figure 2 Variable Fluctuation of Serum Estradiol (E2) Levels Observed in Patients With Ovarian Hyperstimulation



19/205 hatten während der 4-jährigen TAM Therapie variable E2 i.S. Level;
nach 4 Jahren aber immer tiefes E2 i.S. (keine Therapieänderung)



Table 2 Results of Multivariate Logistic Regression Analysis Between Ovarian Hyperstimulation and Non-hyperstimulation Groups

Variable	P	Exp (β)	95% CI	
			Lower	Upper
Age < 40 years	.015	7.49	1.363	41.103
BMI	.759	0.962	0.751	1.232
PR expression	.998	0	0	0
High nuclear grade	.222	1.085	0.952	1.237
LVI present	.577	0.55	0.067	4.503
Stage	.082	4.565	0.825	25.275
Adjuvant chemotherapy	.017	32.992	1.876	580.106

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LVI = lymphovascular invasion; PR = progesterone receptor.

- Risikofaktoren** für
TAM-induzierte ovarielle
Hyperstimulation
- Alter bei ED < 40
Jahren
 - Keine CHT



- Die sekundäre Amenorrhoe und der hypergonadotrope Hypogonadismus „unserer“ Patientin verleiten zu der Annahme, sie sei postmenopausal.
- Die vorliegende Studie unterstützt diese Annahme, da alle Frauen, die während des 4-jährigen Beobachtungszeitraums eine TAM-induzierte ovarielle Hyperstimulation hatten, nach 4 Jahren niedrige E2 i.S. Level hatten.
- **Das würde aber implizieren, dass TAM das Ovar vorschnell altern lässt, die Menopause also früher eintritt !?**
- **Oder ist auf die Kombination der Parameter Amenorrhoe und E2 i.S. unter TAM kein Verlass?**

Diskussion (I)

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- In einer **retrospektiven** Kohortenstudie wurden 250 Frauen, die bei ED MaCa/DCIS prämenopausal waren und keine CHT erhielten, in 2 Gruppen aufgeteilt (Gruppe 1: TAM (Ø 37 Monate), Gruppe 2: Kontrolle) und per Fragebogen zum Zyklusprofil ab TAM-Start bzw. ED MaCa/DCIS befragt.
- Zeitraum zwischen ED MaCa/DCIS und Umfrage: 8.4 Jahre
- Zum Zeitpunkt der Umfrage waren 45% der Frauen postmenopausal.

ERGEBNISSE

- **TAM** verändert signifikant das Zyklusprofil (je älter bei TAM Start desto ausgeprägter), v.a. **sek. Amenorrhoe 8x häufiger** als bei Kontrollen.
- TAM hat aber **keinen Einfluss auf das Menopausenalter** (51 Jahre), auch nicht, wenn die TAM-Dauer oder Alter bei TAM Start berücksichtigt werden.

Fazit: TAM stört die H-H-Ovar-Achse, lässt aber das Ovar nicht vorschnell altern.

Diskussion (II)

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- In einer **retrospektiven** Kohortenstudie wurden 68 Frauen, die bei ED MaCa prämenopausal waren (Ø Alter 44.5 Jahre, 92.3% mit regelmässigem Zyklus) und TAM, aber keine CHT erhielten, über 8 Jahre beobachtet (Jahr 1-3 1/Q, danach 1/Jahr)
- Während **TAM änderte** sich das **Zyklusprofil signifikant** (4% regelmässig, 84% Oligoamenorrhoe, 8% sek. Amenorrhoe).
- Nach **TAM-Stopp** hatten **alle** Frauen wieder einen **regelmässigen Zyklus** mit FSH i.S. im prämenopausalen Bereich.
- Variable / **erhöhte E2 i.S. Level unter TAM** hatten **keinen Einfluss** auf das krankheitsfreie bzw. Gesamt**überleben**.

Diskussion (II)

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Zyklus vor TAM		E2 i.S. [pg/ml]*	FSH i.S. [IU/l]*
regelmässig	60	* BE erfolgte irgendwann im Zyklus	
Oligomenorrhoe	5		
Zyklus während TAM			
Regelmässig (≥ 10 Zyklen/Jahr)	3	<p>Hormonprofil passt eher zu hypogonadotropen Hypogonadismus als Ursache der Amenorrhoe</p>	
Oligomenorrhoe (5-9 Zyklen/Jahr)	19		
Schwere Oligomenorrhoe (1-4 Zyklen/Jahr)	38		
Sek. Amenorrhoe	5	24 (10-30)	1.1 (0.5-20.7)

Fazit für die Praxis (I)

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- V.a. junge Frauen mit ED Mammakarzinom (< 40 Jahren), die keine CHT bekommen, haben **schwankende E2 i.S. Level** während der TAM Therapie (u.a. TAM-induzierte ovarielle Hyperstimulation).
- Die zT erhöhten E2 i.S. Werte scheinen aber keinen ungünstigen Einfluss auf das rezidivfreie bzw. Gesamtüberleben zu haben.
- Signifikante **Zyklusstörungen unter TAM** sind **“normal“**; d.h. auf den Parameter „Amenorrhoe“ ist beim Abschätzen des Menopausenstatus kein Verlass.
- Die **Menopause** tritt unter/nach TAM **nicht früher** ein = FSH i.S. unter TAM scheint nicht vorhersehbar zu sein (keine prospektiven Daten).
- **Eine Aussage über den Menopausenstatus ist unter TAM nicht möglich**
> TAM Stopp abwarten, dann Zyklus- und Serumhormon-Monitoring (LoE5).

Fazit für die Praxis (II)

Weltkongresse 2020

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Was noch dafür spricht, dass unter TAM der Menopausenstatus nicht ausreichend beurteilt werden kann:

In einer prospektiven Studie wurden 173 Frauen (40-49 Jahre) mit HR+ Mammakarzinom, die iR der adjuvanten Therapie CHT + TAM erhielten und darunter eine Amenorrhoe und postmenopausale E2 i.S. Level erreichten, auf einen AI gewischt. FSH und E2 i.S. wurden über 2 Jahre regelmässig bestimmt. Bei 67 Frauen (39%) erholte sich **unter AI die ovarielle Funktion**: 11 Frauen hatten regelmässige Zyklen, 56 Frauen hatten prämenopausale E2 i.S. Spiegel.

Krekow LK et al., J Clin Oncol 2016

Problem: wenn sich unter AI die ovarielle Funktion erholt, scheint das **rezidivfreie Überleben signifikant reduziert** zu sein: HR für Rezidiv 9.3, 95% KI 3.3-48.0.

Guerrero A et al., Ann Oncol 2013