Hot Topics der Gynäkologischen und Reproduktions-Endokrinologie

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Dr. Petra Stute

UNIVERSITÄT BERN

Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

1. **Neu ab 2022: DRSP mono Kontrazeption Slinda®**

   ... Alternative zu Cerazette®

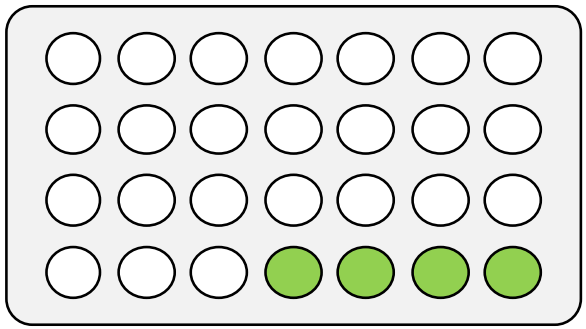
2. **Neu ab 2022: E4/DRSP Kontrazeption Drovelis®**

   ... Alternative zu E2 / EE – Kombis?

3. **Kontrazeption in der Perimenopause (NAMS 2020)**

   ... Wenn gesund, dann „Kombis“ bis 55 Jahren möglich ...

Thema



Blister mit 24 weißen Filmtabletten › **4 mg nicht-mikronisiertes Drospirenon**

4 grüne Filmtabletten › **Placebo**

24 Tage aktive Einnahme gefolgt von 4 Hormon-freien Tagen

Hintergrund

- **POPs erhalten die Kategorie 1 oder 2 für deutlich mehr Gruppen an Patientinnen als KOKs**

Uneingeschränkte Anwendung bei vielen Gesundheitszuständen möglich:

1st

- Bluthochdruck
- Dyslipidämie
- Diabetes
- Rauchen
- Adipositas

- Alter ≥35 Jahre
- Stillen
- Migräne ohne Aura
- Angeborene Gerinnungs-störungen, z. B. Faktor V Leiden Mutation (5% aller Frauen)
- Protein C und S Mangel

2nd

WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use – 5th Edition. 2015.

Methodik

Slinda® Phase III Klinisches Studienprogramm

2 multi-zentrische klinische Studien: Studien 301 und 302[1,2]

- 1.571 Frauen, behandelt mit Slinda® 24/4 (in beiden Studien) vs 332 Frauen behandelt mit 0,075 mg Desogestrel (Studie 302)
- 9 bis 13 aufeinanderfolgende Zyklen

Kombinierte Analyse: Daten der Studien 301 und 302[2]

- 14.329 Zyklen insgesamt (7.638 in Studie 301; 6.691 in Studie 302)
- Primärer Endpunkt: gemeinsamer Pearl Index (PI)

Studie 303[3]

- Rekrutiert: 1.552
- Analyse bzgl. Sicherheit: 1.006
- Completers: 352
- Vorzeitig abgebrochen: 654

1. Archer D, et al. Contracepti 2015;92(5):439-444.
2. Palacios S, et al. 2019; AOGS 98: 1549-1557
3. Kimble et al 2020; Contracept X (2): 100020-100028

Ergebnisse

	Total (N=1.571)		Probandinnen ≤35 Jahren (n=1.251)	
Gemeinsame Analyse: Studien 301 and 302	PI	95% CI	PI	95% CI
PI insgesamt	0,73	0,31-1,43	0,93	0,40-1,84
Korrigierter PI* insgesamt	0,79	0,34-1,56	1,02	0,44-2,01

Pearl Index 0,73

PI=Pearl Index; CI=Konfidenzintervall

*Korrigiert für weitere Verhütungsmittel und sexuelle Aktivität

Palacios S, et al. 2019; AOGS 98: 1549-1557

Ergebnisse

Während der gesamten klinischen Entwicklung wurde kein Fall von Thromboembolie dokumentiert

Während der Kurzzeit-Studien (Phase III Studien) trat kein schweres unerwünschtes Ereignis auf

Nur 2 Fälle (0,2%) von Hyperkalämie wurden während der Langzeit-Studien dokumentiert

Keine Veränderungen hämostasiologischer Werte

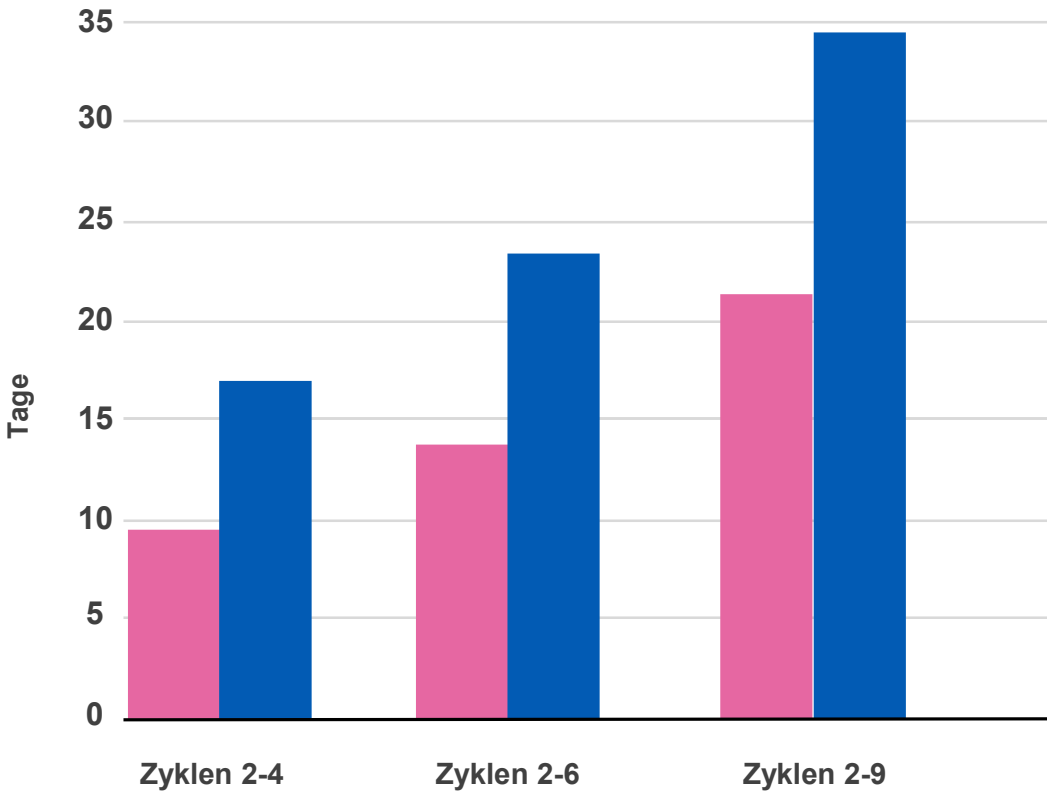
Slinda® ist sicher für stillende Frauen

Ergebnisse

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Study 302

Gesamtzahl an nicht peplanten Blutungs /Spotting Tage



p < 0,05

Unter Slinda ® ist die Anzahl der nicht geplanten Blutungs/Spotting Tage niedriger als unter Desogestrel

Drospirenon
Desogestrel

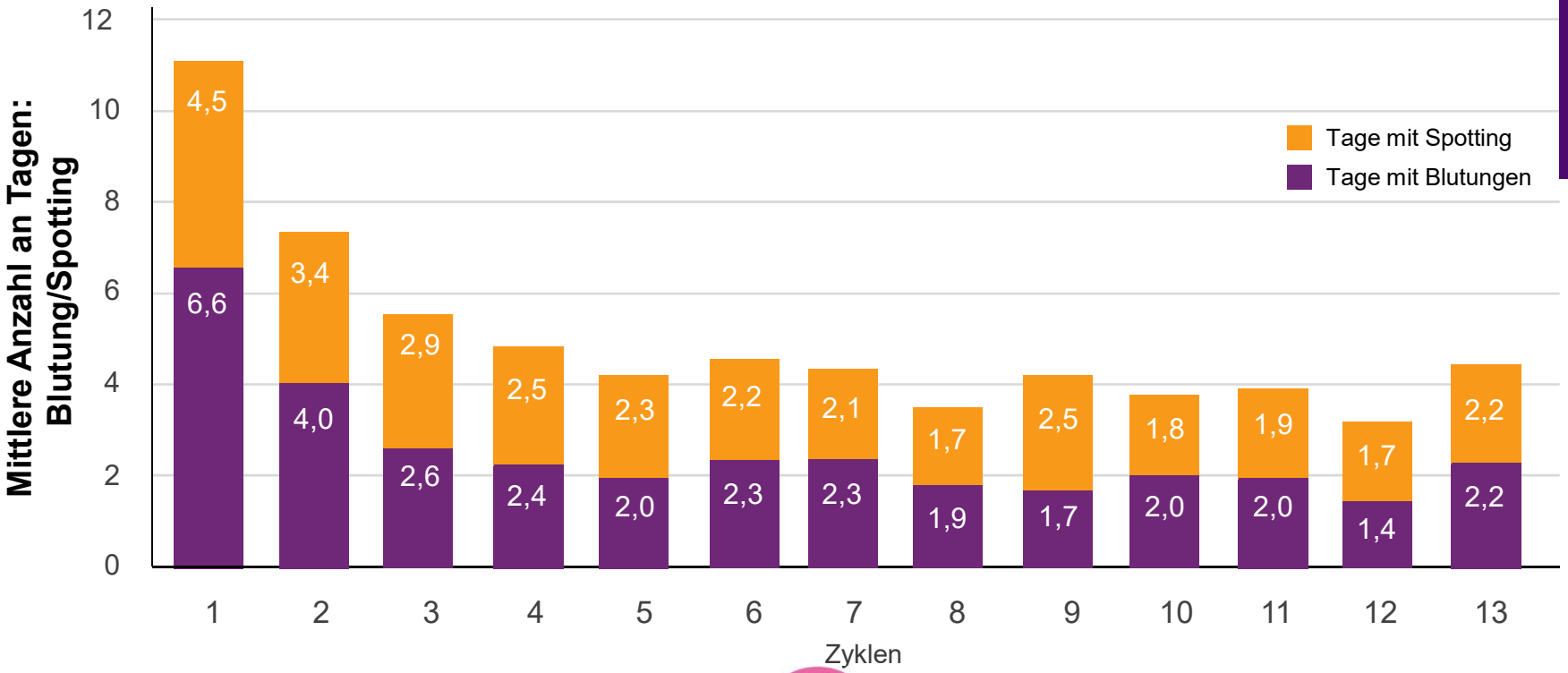
Palacios S, et al. 2019; AOGS 98: 1549-1557
Palacios S et al 2020; PIOS One 15: doi:10.1371/journal.pone.0231856.

Ergebnisse

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gesamtzahl an Tagen mit Blutungen/Spotting über 13 Zyklen bei Adoleszenten unter Slinda®

Studie 304



Im ersten Zyklus gab es eine hohe Anzahl an Blutungstagen. Ab Zyklus 3 waren die Werte aber bereits wie bei den Erwachsenen

Ergebnisse

Häufigkeit >2,0% in beiden Gruppen

	Drospirenon (n=858)	Desogestrel (n=332)
Therapiebedingte Nebenwirkungen*	**n (%)**	**n (%)**
Blutungsstörungen	32 (3,7)	24 (7,2)
Kopfschmerzen	38 (4,4)	17 (5,1)
Akne	27 (3,1)	19 (5,7)
Nasopharyngitis	29 (3,4)	13 (3,9)
Zervixdysplasie	26 (3,0)	11 (3,3)
Gewichtszunahme	21 (2,4)	6 (1,8)
Influenza	6 (0,7)	7 (2,1)

*Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden kategorisiert nach: Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 15.1.

Exeltis Data on File. CF111/302. Clinical Study Report. 2014.

Ergebnisse

Weniger Blutungsstörungen mit Slinda® als mit Desogestrel

Studie 302

	Drospirenon (N=858)		Desogestrel (N=332)	
Therapiebedingte Nebenwirkungen	Total n (%)	Studien-abbrecher n (%)	Total n (%)	Studien-abbrecher n (%)
Utero-vaginale Blutungen	32 (3,7)	22 (2,6)	24 (7,2)	18 (5,4)
Uterine Blutungen	5 (0,6)	5 (0,6)	5 (1,5)	3 (0,9)
Metrorrhagie	3 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Menorrhagie	0	0	1 (0,3)	0
Insgesamt	40 (4,6)	27 (3,2)	31 (9,3)	22 (6,6)

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

1. Geringere systemische Konzentration bei gleichzeitiger, uneingeschränkter kontrazeptiver Sicherheit (mit PI von 0,73 vergleichbar mit anderen oralen Kontrazeptiva)
2. In einer klinischen Studie, die in der Fachinformation genannt ist, zeigt Slinda® eine gleichbleibende kontrazeptive Sicherheit trotz verspäteter Tabletteneinnahme um 24 Stunden
3. Keine thromboembolischen Ereignisse in mehr als 20.000 untersuchten Zyklen
4. Keine Effekte auf den Blutdruck in normotensiven Frauen und positive Effekte in Frauen mit moderatem Bluthochdruck
5. Mittlere Östradiol Spiegel innerhalb des Bereichs der knochenerhaltenden Wirkung
6. Sicher auch für stillende Frauen
7. Das einzige Kontrazeptivum, dass für Adoleszente zugelassen ist

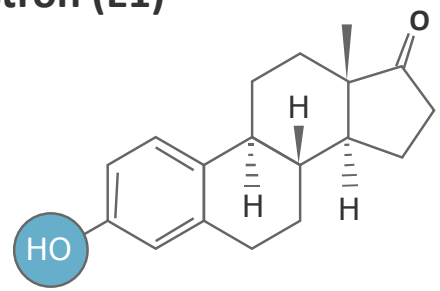
Thema

- **Estetrol (E4) 14,2 mg + Drospirenon (DRSP) 3 mg**
  - Indikation: Orale Kontrazeption
  - 24/4-Einnahmeschema
  - Monophasisch - 24 aktive Filmtabletten gefolgt von 4 Placebos

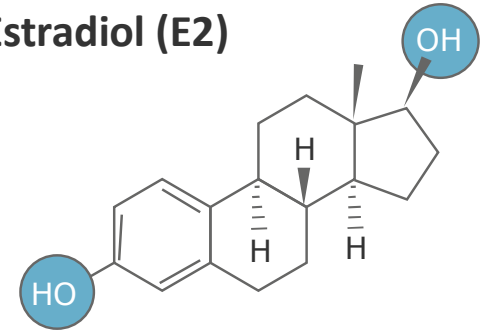
Hintergrund

Natürlich vorkommende Östrogene

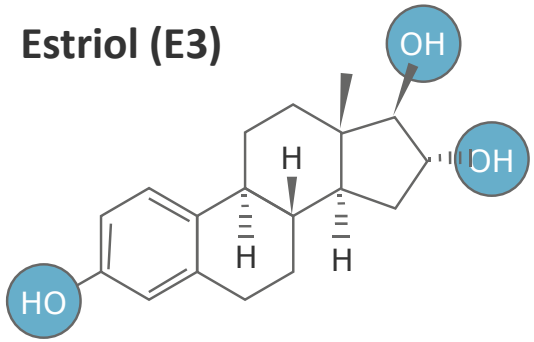
Estron (E1)



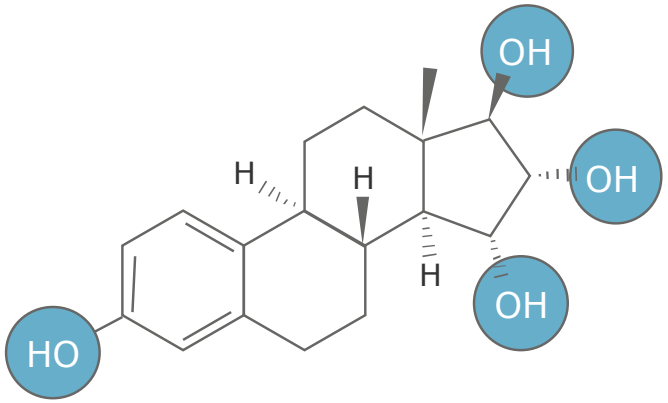
17β-Estradiol (E2)



Estriol (E3)



Estetrol (E4)



Hintergrund

Estetrol

- Natives Estrogen, wird von der menschlichen fetalen Leber produziert[1,2]
- Plazentagängig[3,4]
- Ab der 9. Schwangerschaftswoche im mütterlichen Urin nachweisbar[5]
- Fetale Plasmaspiegel 12-mal höher als die der Mutter[6]
- Lange Halbwertszeit (>24 Stunden)[7]
- Wird nicht in Estriol oder Estradiol umgewandelt[3]
- Wird überwiegend über den Urin ausgeschieden[3]

ESTETROL-Plasmaspiegel[6]:

Fötus	Mutter
4.500–14.000 pg/ml	400–1.200 pg/ml

1. Cantineau R J Steroid Biochem 1985 | 2. Hagen AA et al. Acta Endocrinol 1965 | 3. Coelingh Bennink HJ, et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1:47–58 | 4. Coelingh BF, et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1:69–72 | 5. Heikkilä J. J. Steroid Biochem. 1971 | 6. Holinka CF et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol 2008 | 7. Visser M et al. Climateric 2008

Hintergrund

Estetrol

Estetrol (E4), ein gewebespezifisches Estrogen mit geringem Estrogen-Effekt

- Estrogen-**Agonist**
  - Vagina
  - Uterus and Endometrium
  - Knochen
  - Gehirn
- Estrogen-**Antagonist**
  - Ovarien

- **Leber-neutral**
  - Minimaler Einfluss auf Hämostase[1]
  - Kaum Einfluss auf P450-Enzyme (<10%) → geringeres Risiko für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten[2]
- **Metabolisch neutral**
  - Kaum Anstieg von Triglycerid-Werten[3,4]
  - Neutraler Effekt auf Glukose-Toleranz / Insulin[4]
- **Vorteilhaftes PK Profil**
  - Halbwertszeit (>24 h)[6]
  - Hauptsächlich (69%) über Urin ausgeschieden (22% über Stuhl)[6]
- **Ausgezeichnete Kontrolle des Menstruationszyklus**
  - Vorteilhaftes Blutungsverhalten[6,7,8]

1. Kluft C, et al. Contraception 2017;95:140–47 + Douxfils J et al. 2020. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception doi:10.1016/j. | 2. Visser M, et al. Climacteric 2008;11 Suppl 1:64–68 | 3. Mawet M, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2015;20:463–75 | 4. Klipping C et al. 2021. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception (https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.01.001 | 5. Apter D, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:260–67 | 6. Fachinformation Drovelis Stand 5/2021| 8. Apter D, et al. Contraception 2016;94:366–73 + Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, eingereicht

Methodik

FREEDOM - Wirksamkeit und Sicherheit von Drovelis

- Einarmige, multizentrische, open-label, Studie über 13 Zyklen
- Primäres Studienziel:
  - Kontrazeptive Wirksamkeit
    - EU/RUS 18 – 35 Jahre
    - US/CAN 16 – 35 Jahre
- Sekundäres Studienziel:
  - Kontrazeptive Wirksamkeit (16-50 Jahre)
  - Zykluskontrolle
  - Blutungsmuster
  - Sicherheitsprofil
  - Physisches, psychisches und soziales Wohlbefinden

EU/RUS	18-50 Jahre	n = 1577
	18-35 Jahre	n = 1373
US/CAN	16-50 Jahre	n = 2148
	16-35 Jahre	n = 1939

Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16840
Creinin, M. D. et al. Estetrol-Drospirenone Combination Oral Contraceptive: North American Phase 3 Efficacy and Safety Results. Contraception. 2021:doi:10.1016/j.contraception.2021.05.002

Ergebnisse

C301: FREEDOM - Wirksamkeit und Sicherheit von Drovelis

Kontrazeptive Wirksamkeit 18-35 Jahre

5 "on-treatment" Schwangerschaften**
bei
14759 "at-risk" Zyklen* in 1343 Anwenderinnen

→ **Pearl Index: 0,44 (0,14; 1,03)**

99.55% wirksam bei 1 Jahr Anwendung

2 Anwenderfehler

3 Methodenfehler

→ Method-failure
Pearl Index: **0,26**
(0,05; 0,77)

*At risk cycle (EU definition): **At-risk cycles – wenn keine andere Form der Empfängnisverhütung angewendet wurde**
- Geschlechtsverkehr hat stattgefunden: Ja

In Patientinnen-Tagebuch vermerkt

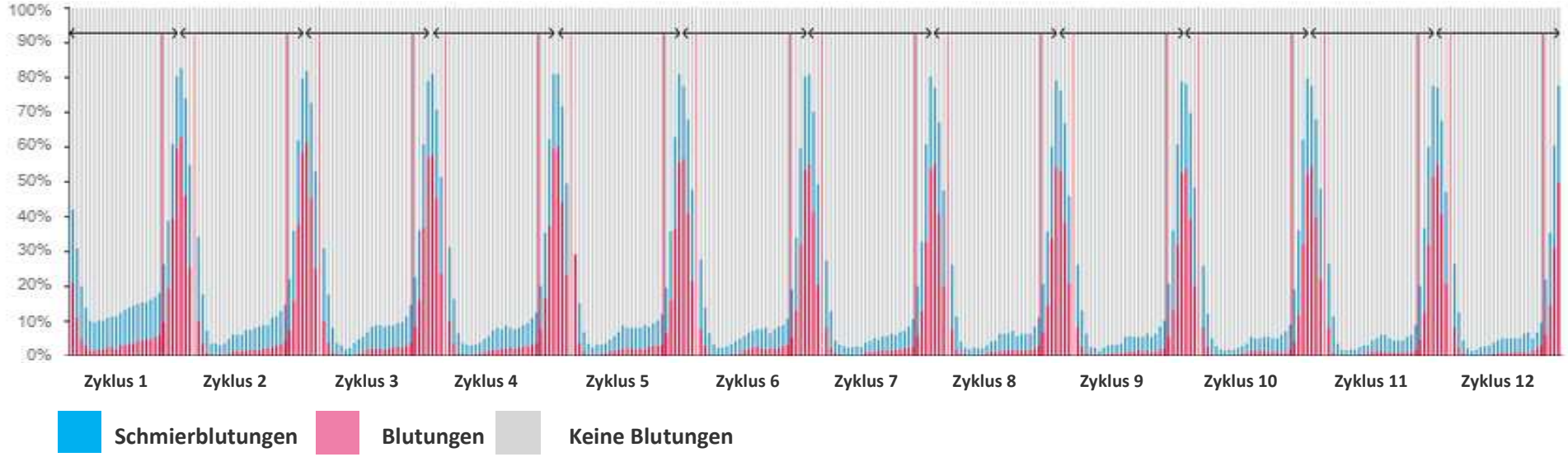
**On-Treatment Schwangerschaft:
Schwangerschaft, die etwa im Bereich der Medikamenteneinnahme aufgetreten ist z.B. Tag 1-2 nach absetzen der Medikation

Fachinformation Drovelis Stand Mai 2021 | Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16840

Ergebnisse

C301: FREEDOM - Wirksamkeit und Sicherheit von Drovelis

Blutungsverhalten



Gestrichelte Pfeile kennzeichnen Pillenzyklen (von Tag 1 bis Tag 28). Rote Linien markieren die erwartete Blutung, die zwischen Tag 25 und Tag 3 des nächsten Zyklus stattfindet. Die X-Achse zeigt sowohl die Blutungstage als auch die Tage der Pilleneinnahme. Die 3-tägige Differenz zwischen den „Blutungstagen“ und den „Pillen-Tagen“ erklärt sich durch die 3-tägige Verschiebung zwischen dem Blutungszyklus (von Tag 4 eines bestimmten Zyklus bis Tag 3 des nächsten Zyklus) und dem Pillen-Zyklus.

Die Daten des Zyklus 13 werden hier nicht gezeigt, da die letzten 3 Tage der erwarteten Blutungsperiode des Zyklus 13 (d. h. die Tage 1 bis 3 nach Abschluss des Zyklus) nicht in den Tagebüchern der Teilnehmer erfasst wurden.

Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16840

Ergebnisse

C301: FREEDOM - Wirksamkeit und Sicherheit von Drovelis

Blutungsverhalten

Blutungsmuster	
geplante Blutungen	91,9 % - 94,4 %
Amenorrhö-Rate	5,6 % - 8,1 %
mediane Blutungsdauer	4-5 Tage
Zwischenblutungen	
Zyklus 2	19,2 %
Zyklus 12	13 %

Blutungsmuster über den gesamten Beobachtungszeitraum (12 Zyklen)

Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16840

Ergebnisse

C301: FREEDOM - Wirksamkeit und Sicherheit von Drovelis

Sicherheitsprofil

Organklasse (bevorzugter Terminus)	Anzahl der Teilnehmer (N=1.553)	%	Anzahl Ereignisse	Jährliche Ereignisrate
Behandlungsbezogene UE	442	28,5	980	0,72
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	262	16,9	494	0,36
Metrorrhagie	77	5,0	145	0,11
Vaginale Blutung	67	4,3	141	0,1
Brustschmerzen	37	2,4	45	0,03
Dysmenorrhöe	33	2,1	52	0,04
Psychiatrische Erkrankungen	85	5,5	113	0,08
Verminderte Libido	34	2,2	39	0,03
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	68	4,4	80	0,06
Akne	59	3,8	63	0,05
Erkrankungen des Nervensystems	65	4,2	106	0,08
Kopfschmerzen	44	2,8	64	0,05

DRSP: Drospirenon; E4: Estetrol; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16840

Ergebnisse

C301: FREEDOM - Wirksamkeit und Sicherheit von Drovelis

Sicherheitsprofil

Jegliche SUE (13/1.553 [0,8 %]); Therapieassoziierte SUE (2 [0,1 %])	
Wirbelsäulenverletzung	Unterleibsschmerzen
Schwindel	Hämorrhagische Ovarialzyste
Venenthrombose*	Migräne ohne Aura
Abszess der Gliedmaßen	Fraktur der oberen Gliedmaßen
Pyrexie	Spontanabort
Kolitis	Blinddarmentzündung
Gehirnerschütterung	

*Ereignis: 31 Jahre alte weiße Frau,, während ihres 4. Zyklus von E4/DRSP; E4/DRSP wurde abgesetzt und die SUE verschwand nach antithrombotischer Behandlung

- Keine Todesfälle sind aufgetreten
- Nur ein Fall wurde mit der Medikation in Verbindung gebracht
- Im gesamten Phase 2 & Phase 3 Programm (EU/RUS + US/CAN) ist nur ein VTE-Fall aufgetreten

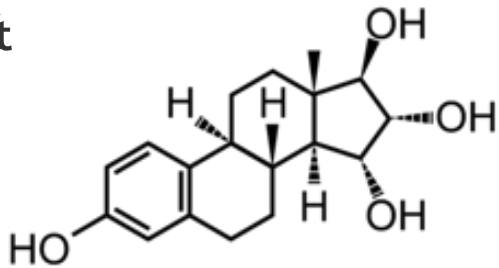
DRSP: Drospirenon; E4: Estetrol; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16840

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

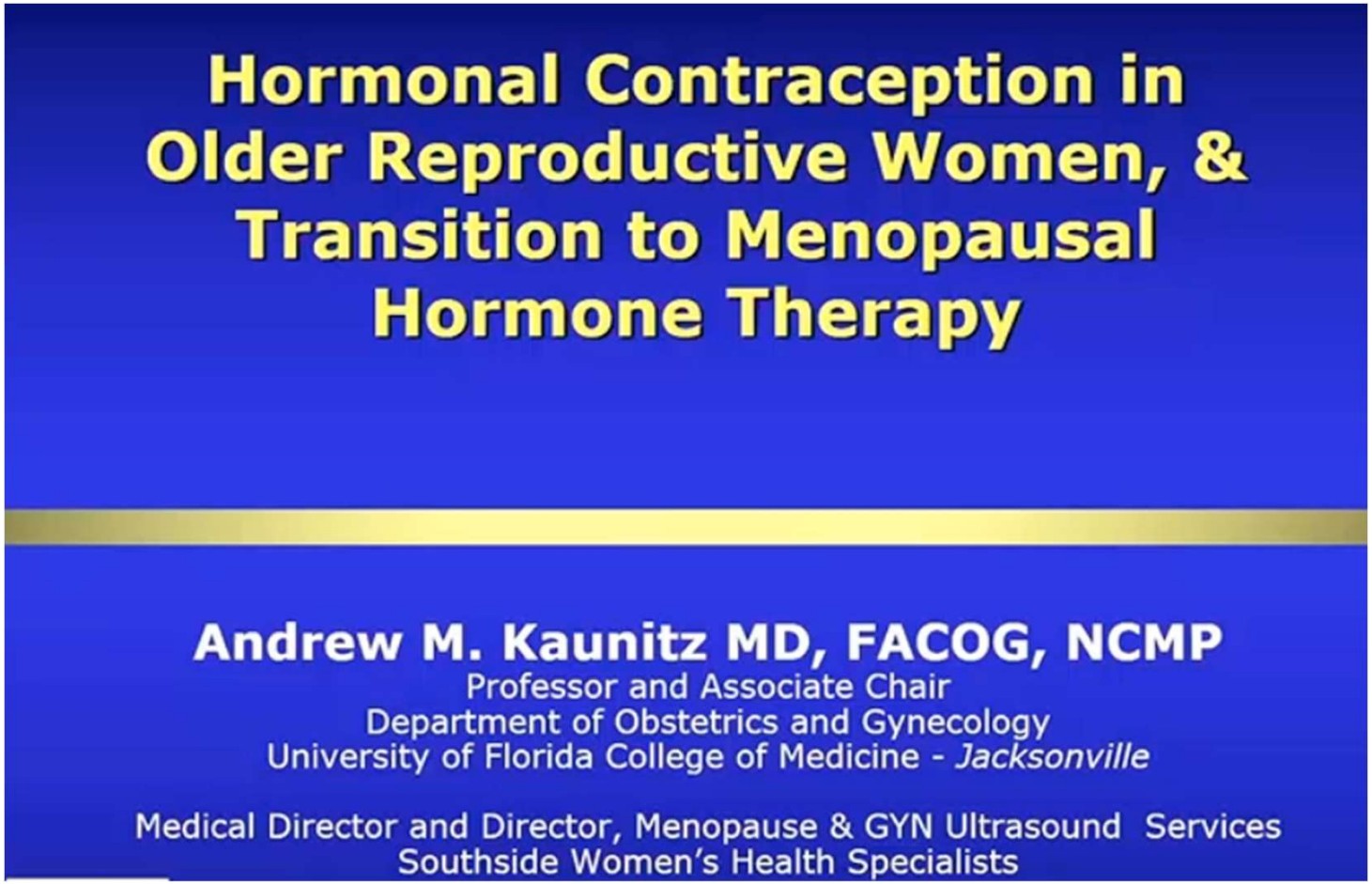
- Zuverlässige Kontrazeption – Pearl-Index 0,44 [1,2]
- Günstiges Blutungsmuster mit guter Zykluskontrolle [1,2]
- Geringer Einfluss auf Metabolismus, endokrine Funktion & Hämostaseparameter → vielversprechendes Profil [3,4]
- Zufriedene Anwenderinnen mit großem Fortsetzungswunsch [5,6]
- E4 vorteilhaft gegenüber Kombinationen mit EE



Estetrol (E4)

1 Drovelis Fachinformation Stand Mai 2021 |2 Gemzell-Danielsson K et al.: Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern, and safety in Europe and Russia. BJOG 2021, eingereicht | 3 Klipping C et al. 2021. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception (https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.01.001) | 4 Douxfils J et al. 2020. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception doi:10.1016/j. | 5 Apter D et al. Contraception 2016 | 6 Apter D et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017

Thema

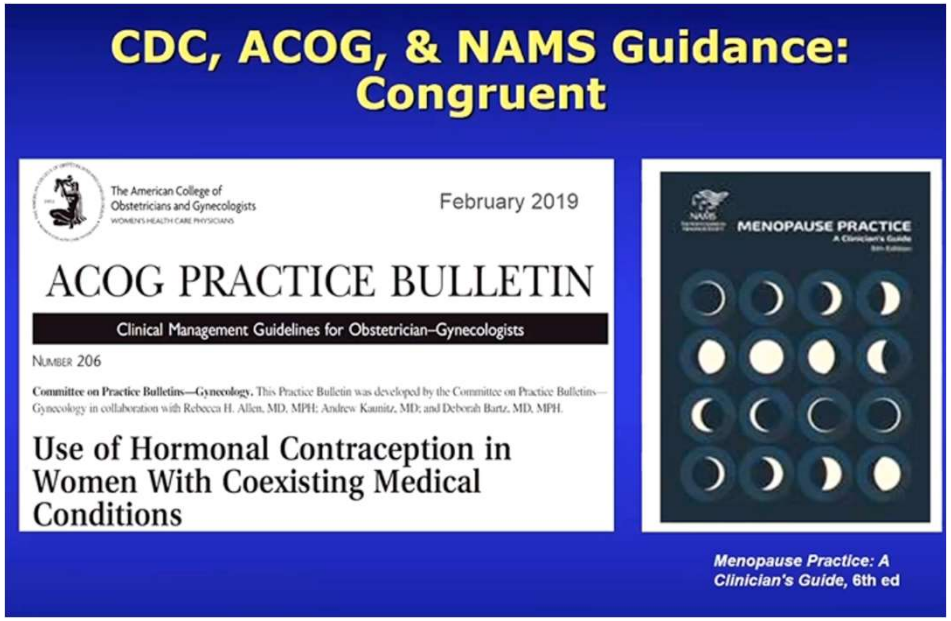


NAMS 2020

Hintergrund

Orientierungshilfen bei der Kontrazeptionsberatung in der Perimenopause

- UKMEC 2009
- WHO Guideline 2015
- S3 Leitlinie 2020
- SGGG Expertenbrief 2021
- USA: CDC, ACOG, NAMS



Hintergrund

Expertenbrief SGGG 2021

- Das VTE Risiko nimmt unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva mit dem Alter zu:
  - < 20 Jahren: 3-5 / 10’000 Frauen / Jahr
  - 30 - 34 Jahren: 6-10 / 10’000 Frauen / Jahr
  - > 40 Jahren: 12-20 / 10’000 Frauen / Jahr
- Frauen mit **Alter > 35** Jahren sollten auf das mit dem Alter ansteigende Risiko für eine VTE oder einen arteriellen Verschluss hingewiesen und über **Alternativen** zur **Verhütung informiert** werden.
  Dies gilt für Neustarterinnen als auch für Langzeitanwenderinnen.

Ergebnisse

Can Older Reproductive Age Women Safely Use Combination Hormonal Contraceptives (CHCs): pill, patch, rings?

- Healthy nonsmoking women without specific risk factors for cardiovascular disease can continue CHCs until age 50-55
  - No contraindications to the use of CHCs based on age alone (US MEC Category 2)
  - Age: important risk factor for risk factors including cardiovascular disease…

- Curtis KM, Tepper NK, et al. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65 (RR-3): 1-104
- ACOG Practice Bulletin #206, Use of Hormonal Contraception in Women with Coexisting Medical Conditions. Obstet Gynecol February 2019

Slide: Kaunitz AM, NAMS Virtual Conference 2020

Ergebnisse

Kontrazeptive Methode	Beendigung der Kontrazeption	
	Alter < 50-55 Jahren	**Alter ≥ 50-55 Jahren**
Nicht hormonal FSRH 2017	Stopp, wenn **2 Jahre** Amenorrhoe < 50 Jahren	Stopp, wenn **1 Jahr** Amenorrhoe > 50 Jahren
Kombi-Präparat (COC/P/R)	Einnahme bis 50-55 Jahren möglich	Stopp, wenn 50-55 Jahre alt und Wechsel auf nicht-hormonale Kontrazeption oder Gestagen mono

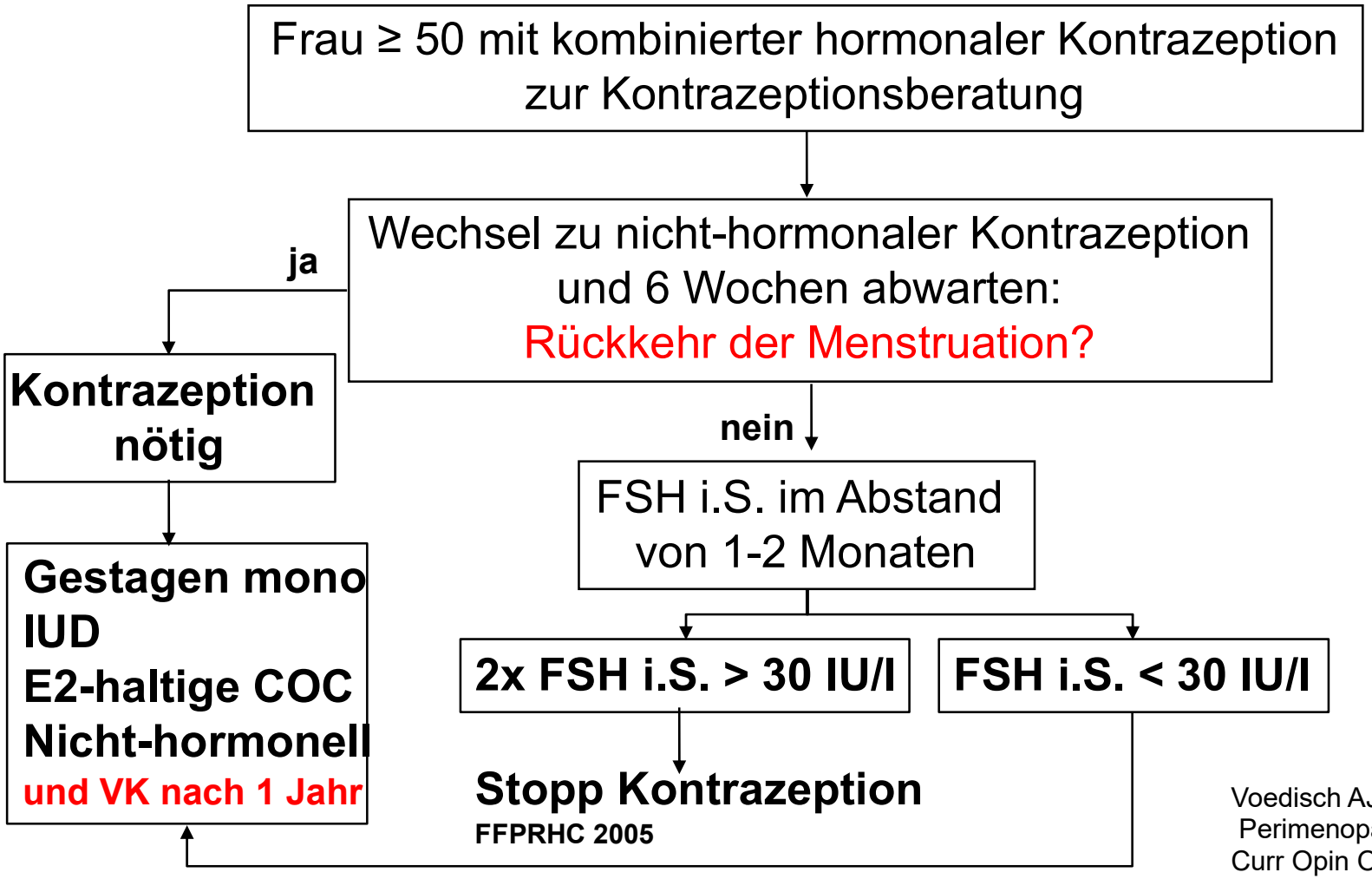
und wie lang ?

↓

Hilft mir Labor weiter ?

Voedisch AJ & Ariel D. Perimenopausal Contraception.
Curr Opin Obstet Gynecol 2020

Ergebnisse – Option 1



Voedisch AJ & Ariel D
Perimenopausal Contraception.
Curr Opin Obstet Gynecol 2020

Ergebnisse – Option 2

Frau ≥ 50 mit kombinierter hormonaler Kontrazeption zur Kontrazeptionsberatung

↓

FSH i.S. am Ende der 7-(14)tägigen Pillenpause 2x im Abstand von 6-8 Wochen

2x FSH i.S. > 30 IU/l → **Stopp Kontrazeption**

Baldwin Maturitas 2013
Nappi Contraception 2012

FSH i.S. < 30 IU/l → **Gestagen mono**
IUD
E2-haltige COC
Nicht-hormonell

nach 1 Jahr → FSH i.S. am Ende der 7-(14)tägigen Pillenpause

Voedisch AJ & Ariel D
Perimenopausal Contraception.
Curr Opin Obstet Gynecol 2020

Ergebnisse

Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: Results from the extended INAS-SCORE study

Jürgen Dinger*, Sabine Möhner and Klaas Heinemann

ZEG-Berlin Center for Epidemiology and Health Research, Invalidenstrasse 115, 10115 Berlin, Germany

Abstract

Objectives: The previously reported initial results of the International Active Surveillance study "Safety of Contraceptives: Role of Estrogens" (INAS-SCORE) suggested that the risks of venous and arterial thromboembolism (VTE/ATE) of ethinylestradiol-containing combined oral contraceptives (COCs) might be higher compared to preparations containing dienogest and estradiol valerate (DNG/EV). Follow-up of study participants was extended to substantiate these findings.

Study design: Prospective, non-interventional cohort study conducted in the United States and seven European countries with two main exposure groups and one exposure subgroup: new users of DNG/EV and other COC (oCOC), particularly levonorgestrel-containing COCs (LNG/EE). All self-reported clinical outcomes of interest were validated via attending physicians and relevant source documents. The extension phase of the study focused on VTE and ATE. Comprehensive follow-up procedures were implemented. Statistical analyses were based on Cox regression models.

Results: A total of 50,203 COC users were followed up for 2 to 7 years. Overall, 20.3% and 79.7% of these women used DNG/EV and oCOC (including 11.5% LNG/EE users), respectively. A low loss to follow-up of 3.3% was achieved. Based on 68 VTE and 32 ATE the primary analyses (European dataset) yielded the following adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals: DNG/EV versus oCOC, 0.4 (0.2-0.9) and 0.1 (0.0-0.5), respectively; DNG/EV versus LNG/EE, 0.4 (0.2-1.1) and 0.1 (0.0-1.0), respectively.

Conclusion: Results showed a lower risk of VTE and ATE for DNG/EV versus oCOC, and a similar or lower risk for DNG/EV versus LNG/EE.

Ergebnisse

Kontrazeptive Methode	Beendigung der Kontrazeption	
	Alter < 50-55 Jahren	Alter ≥ 50-55 Jahren
POP, Implantat, LNG-IUD	Kann auch bis > 50 Jahre genommen werden	wenn FSH 1x > 30 IU/l > Kontrazeptionsstopp 1 Jahr später
DMPA	Besser nur bis 50 Jahren (cave: Knochen)	2x FSH > 30 IU/l im Abstand von 3 Monaten (Tag der Injektion und kurz vor der nächsten Injektion) > Stopp Kontrazeption; ansonsten Stopp mit 55 Jahren ohne Laborcheck

Voedisch AJ & Ariel D Perimenopausal Contraception. Curr Opin Obstet Gynecol 2020

Fazit für die Praxis

- Stopp der Kontrazeption möglich bei Frauen < 50 Jahren,
  wenn ≥ 2 Jahre Amenorrhoe (ohne anderen Grund)
- Stopp der Kontrazeption möglich bei Frauen ≥ 50 Jahren,
  wenn ≥ 1 Jahre Amenorrhoe (ohne anderen Grund)
- 5% der Frauen haben späte Menopause (> 55 Jahren)
  > Stopp der Kontrazeption allgemein ab 55 Jahren möglich
- Wenn > 50 Jahre + COC / Gestagen mono / nicht-hormonelle Kontrazeptiva
  > FSH i.S. hilft bei Entscheidungsfindung Kontrazeption ja/nein
- Laut USA ist Kombi-Pille bis 55 Jahren bei gesunden Frauen möglich,
  gemäss Expertenbrief SGGG 2021 ist ab 35 Jahren Vorsicht empfohlen.

Hot topics der Gynäkologischen und Reproduktions-Endokrinologie

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Prof. Dr. Michael von Wolff

UNIVERSITÄT BERN

Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

Agenda

- **Advanced glycolation end products, AGE, und Fertilität**
- **PCOS bei Kinderwunsch – Effekt von Lifestyle-Modifikationen**

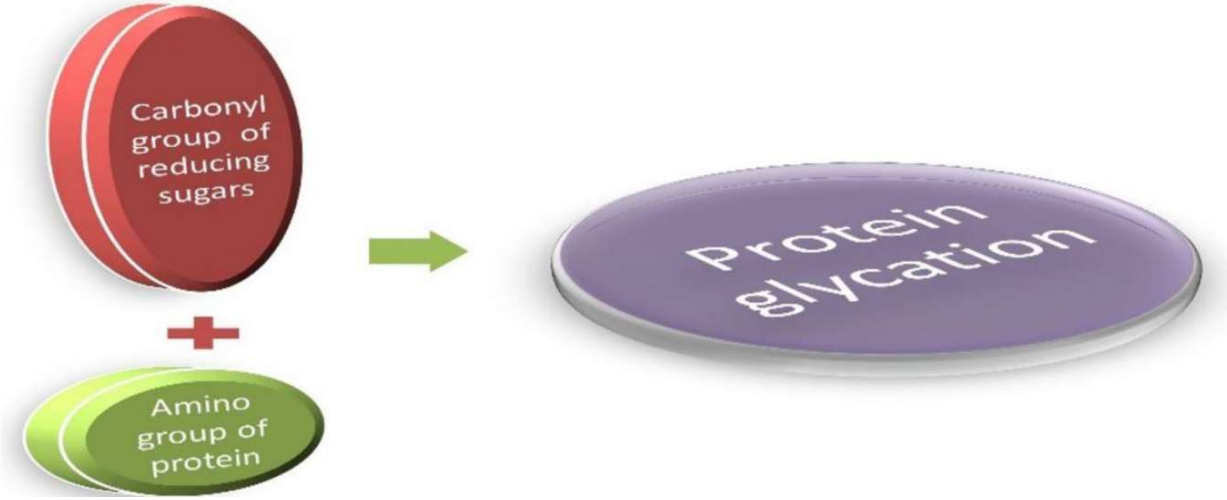
Advanced glycolation end products (AGE) und Fertilität

Hintergrund

Habt Ihr Euch nicht auch schon immer gefragt:

- **Warum ist Zucker eigentlich ein Problem?**
- **Sterilität ist mit Adipositas assoziiert, warum?**
- **Habituelle Aborte sind mit Adipositas assoziiert, warum?**

AGEs: der mögliche Grund?



Gill et al.,
Biomolecules, 2019

Hintergrund

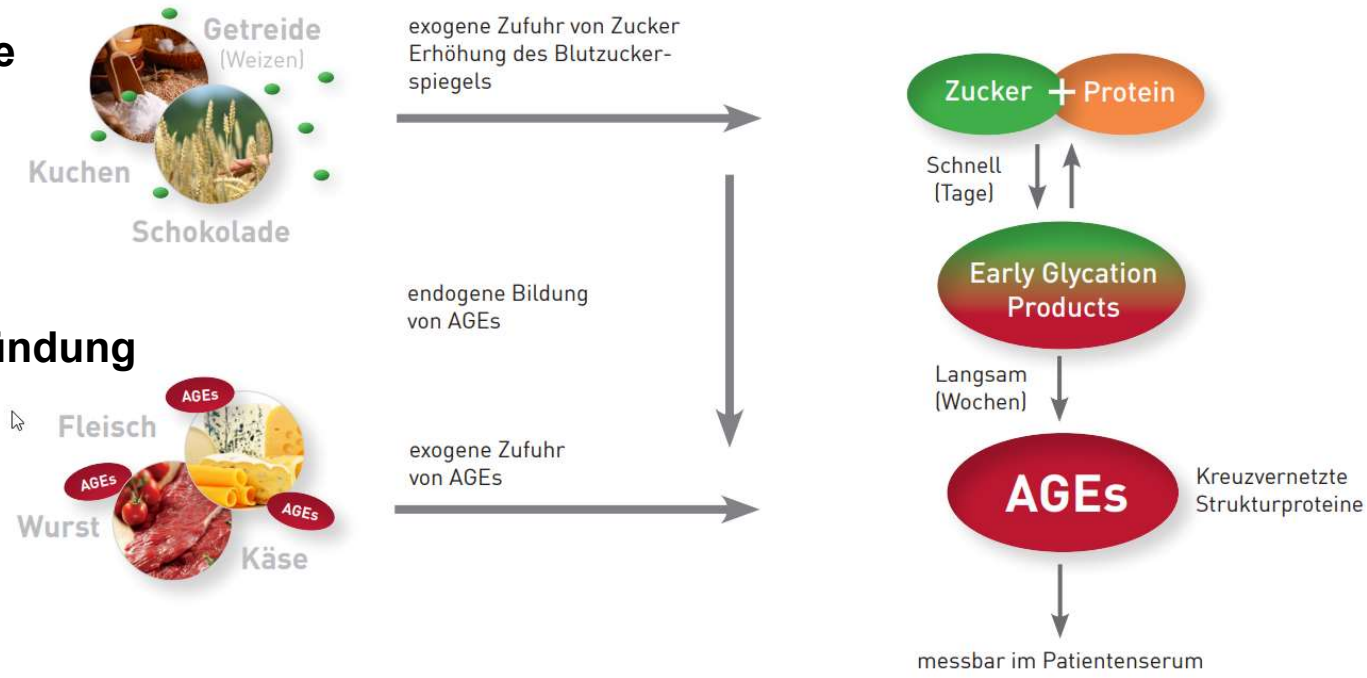
Wann treten erhöhte AGE-Butkonzentrationen auf?

Hoher, auch temporär hoher Blutzucker = viele AGEs

Fruktose, Glukose
Weizen
Ungesättigte Fettsäuren

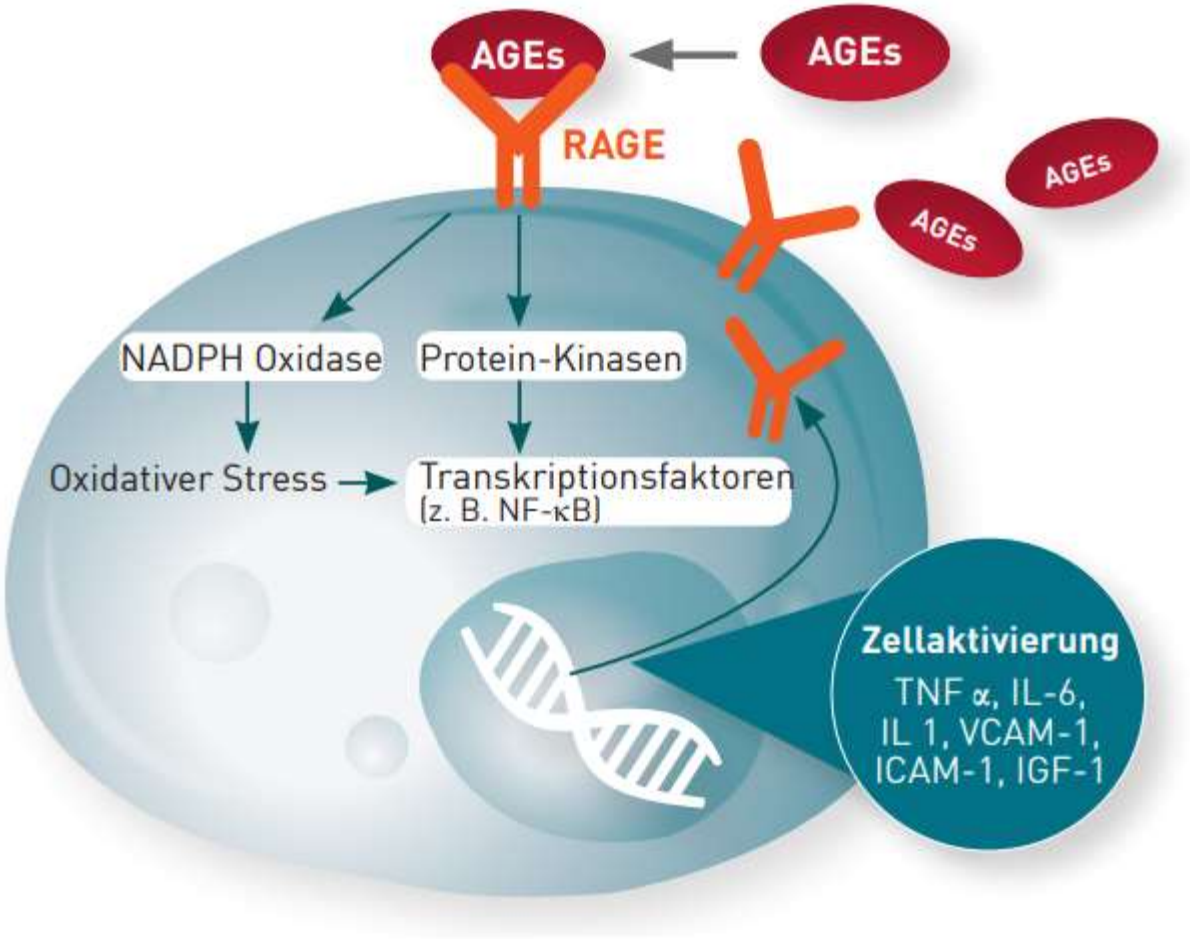
Oxidativer Stress
Chronische Entzündung

Grillen
Braten
Frittieren
langes kochen



Hintergrund

Und es kommt noch schlimmer: AGEs induzieren die Bildung der AGE-Rezeptoren, RAGE, was die Wirkung der AGEs noch verstärkt.



Hintergrund

AGEs sind beteiligt an chronischen Entzündungen wie:

- **Diabetes mellitus, Typ II,**
- **Gefäss- und Herz-Kreislauferkrankungen,**
- **Osteoporose,**
- **Arthritis.**

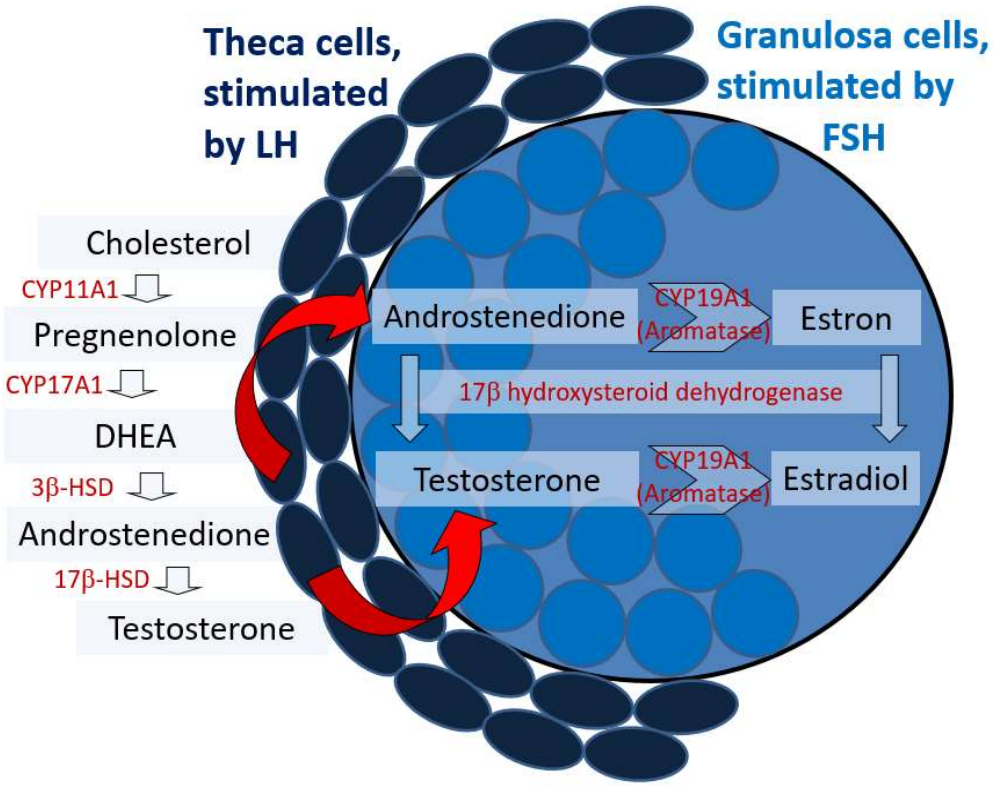
Und:

Sie inaktivieren wichtige Stoffwechselprodukte wie:

- **Aminosäuren,**
- **Enzyme,**
- **Hormone etc.**

Und wo spielen sie in unserem Fachgebiet eine Rolle?

PCOS - Endokrinologie



von Wolff, Natural Cycle and Minimal stimulation IVF, Ed.: von Wolff. Springer, 2022

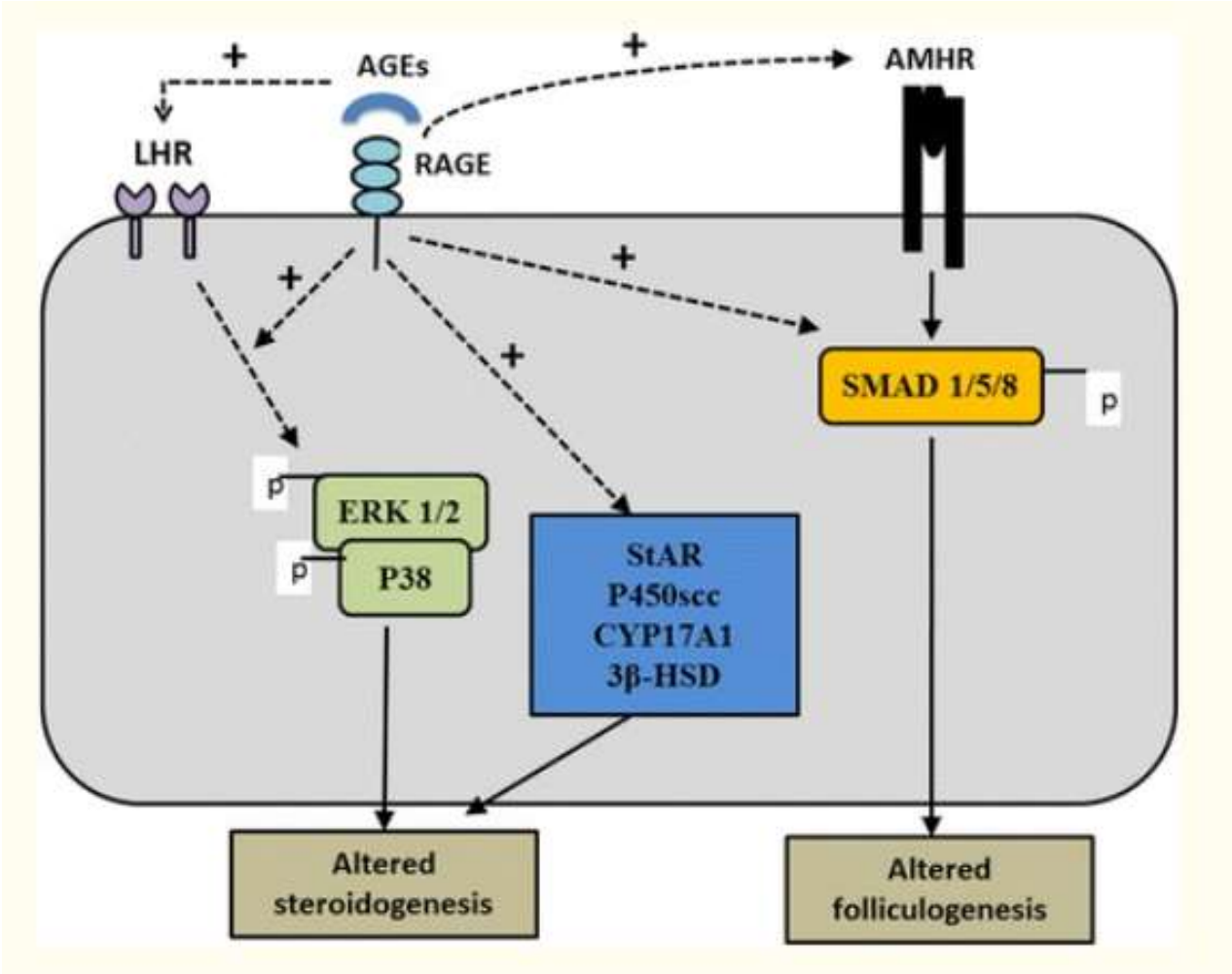
PCOS, assoziiert mit:

- **erhöhter LH-Pulsatilität,**
- **hoher Konzentrationen von LH,**
- **erhöhten LH-Rezeptor-Konzentrationen,**
- **Überaktivität der Theka-Zellen,**
- **erhöhter enzymatische Aktivität der Steroidbiosynthese,**
- **erhöhten Androgenkonzentrationen,**
- **usw.**

PCOS - AGEs

Interaktion von AGEs und RAGE mit PCOS-assoziierten Signalketten.

AGEs spielen bei der Entwicklung eines PCOS eine Rolle.



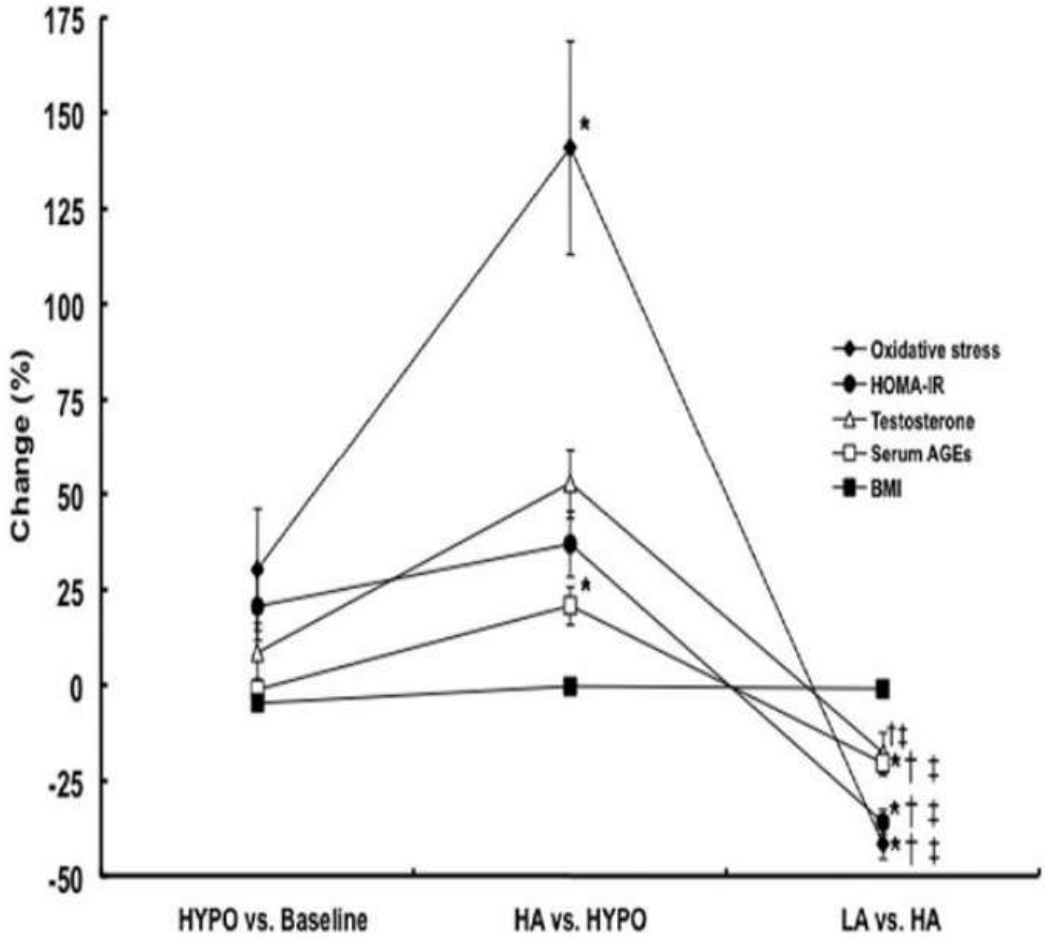
Garg & Mehri, Reprod Biol Endocrinol, 2016

PCOS – AGE-assoziierte Therapieoptionen

23 schlanke PCOS-Frauen:

- **2 Monate hypokalorische normale Kost (Hypo),**
- **dann 2 Monate isokalorische AGE-reiche Kost (HA),**
- **dann 2 Monate isokalorische AGE-arme Kost (LA).**

AGE-arme Kost reduziert AGEs.

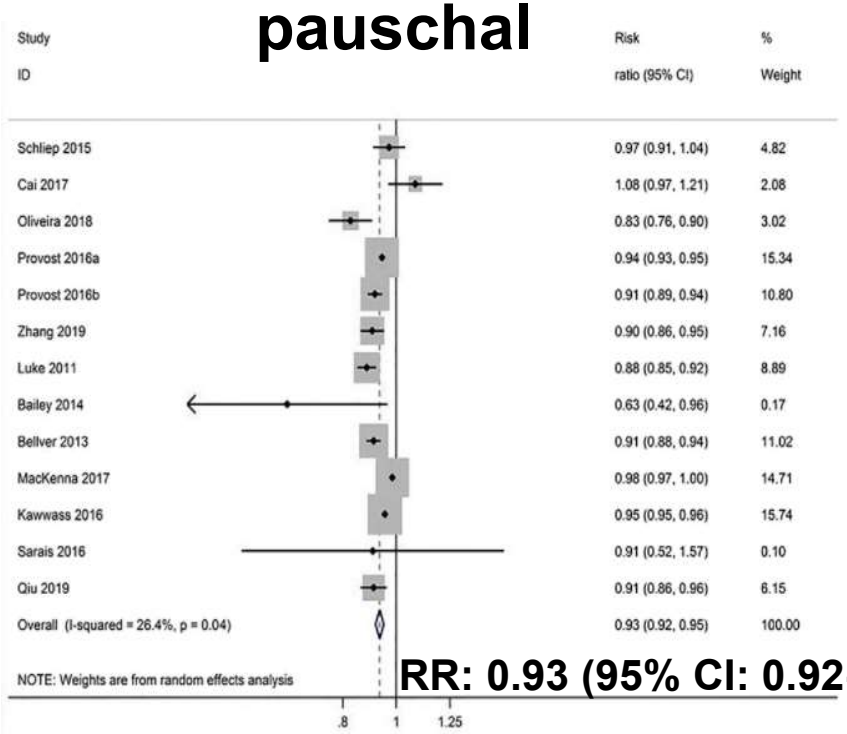


Tantalaki et al., Hormones, 2014

Sterilität - BMI

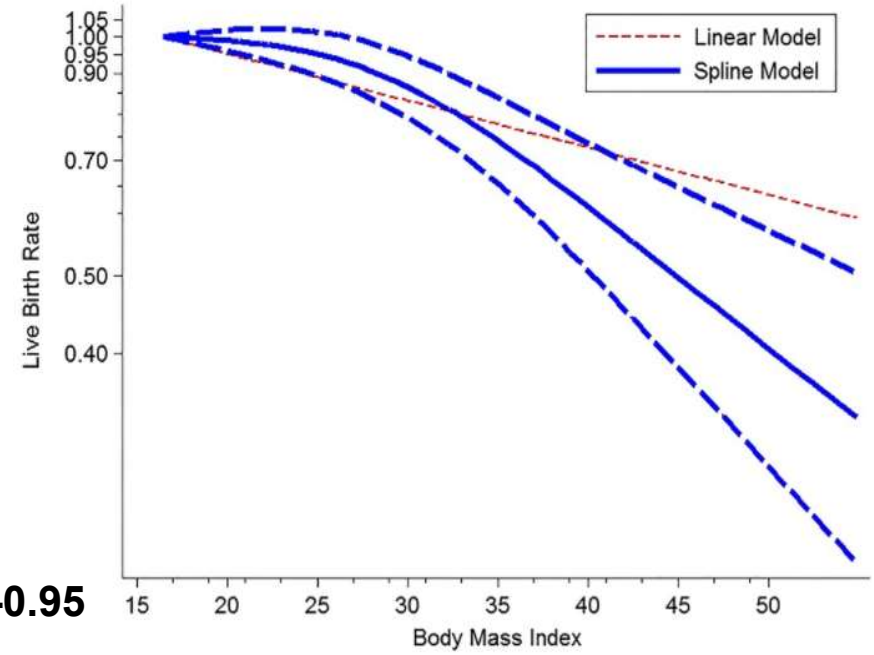
Geburtenrate bei der IVF in Abhängigkeit vom BMI

pauschal



RR: 0.93 (95% CI: 0.92-0.95

Mit steigendem BMI



Somit:

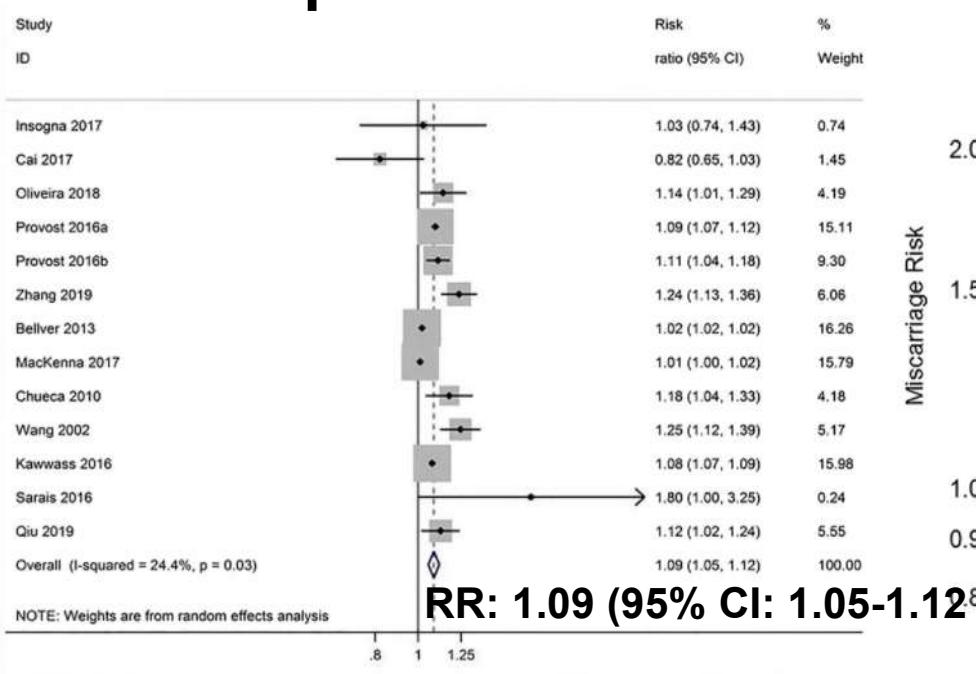
Je höher der BMI, desto niedriger die Geburtenrate.

Tang et al., J Assist Reprod Genet, 2021

Abortrate - BMI

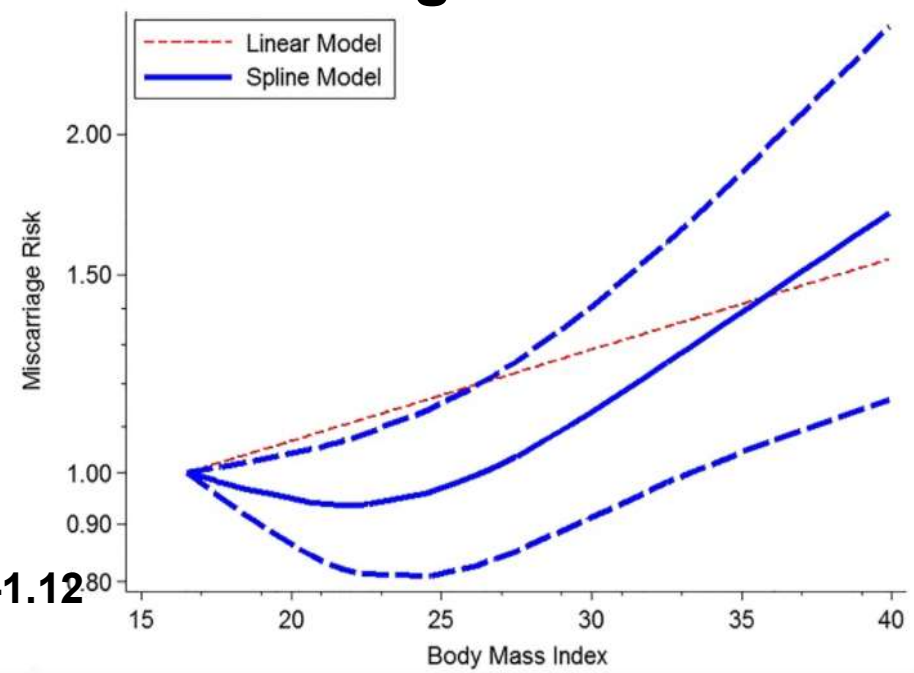
Abortrate in Abhängigkeit vom BMI

pauschal



RR: 1.09 (95% CI: 1.05-1.12

Mit steigendem BMI



Somit:

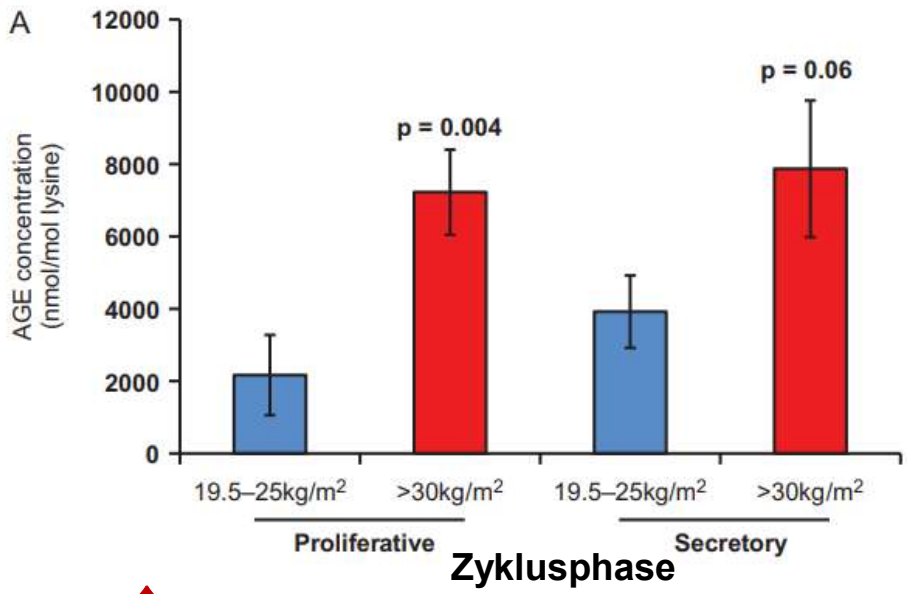
Je höher der BMI, desto höher die Abortrate.

Tang et al., J Assist Reprod Genet, 2021

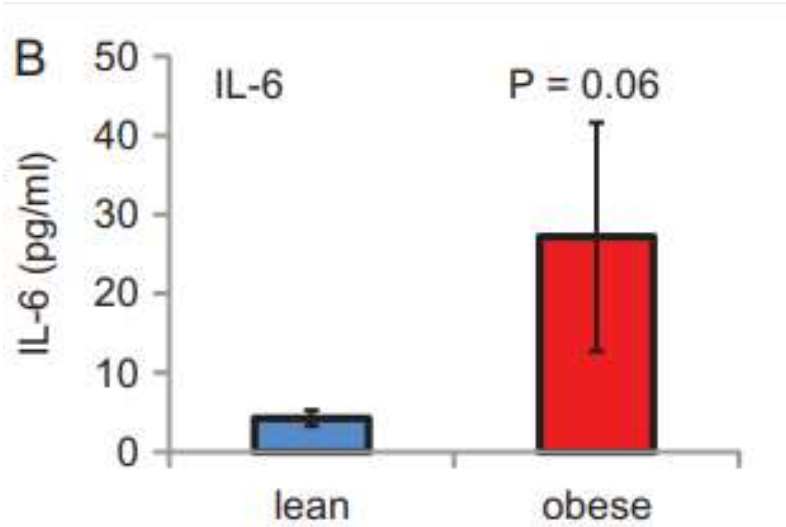
Sterilität – Frau

Frauen, schlank versus adipös (BMI >30) erhielten eine uterine Spülung und es wurden endometriale Biopsien entnommen.

AGE-Konzentration in der Spülung



Inflammatorische Zytokone in der Spülung, z.B. IL-6



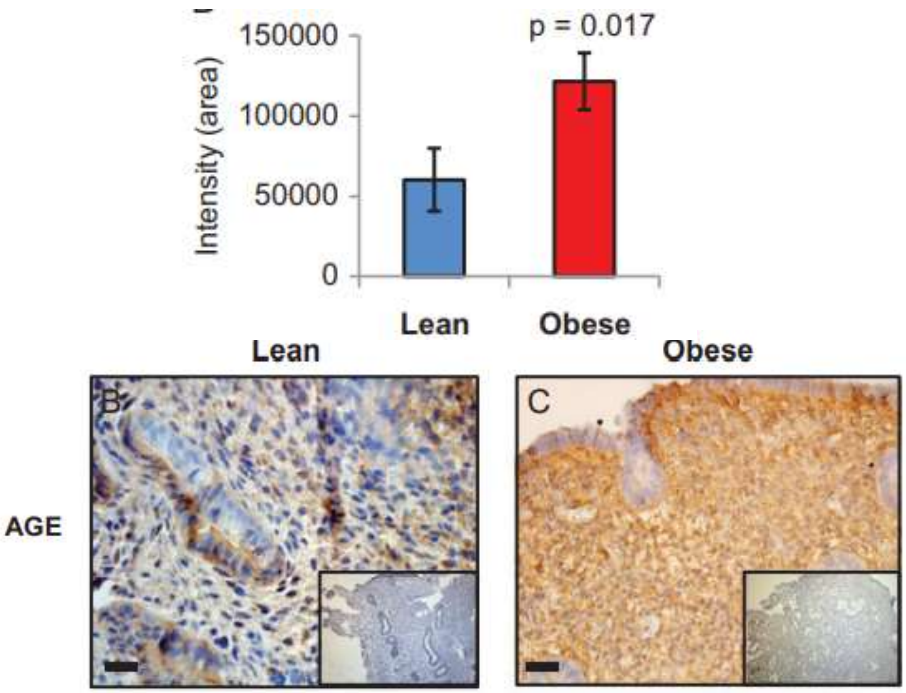
BMI ↑: AGEs und inflammatorische Zytokine im Cavum uteri erhöht.

Antoniotti et al., Hum Reprod, 2018

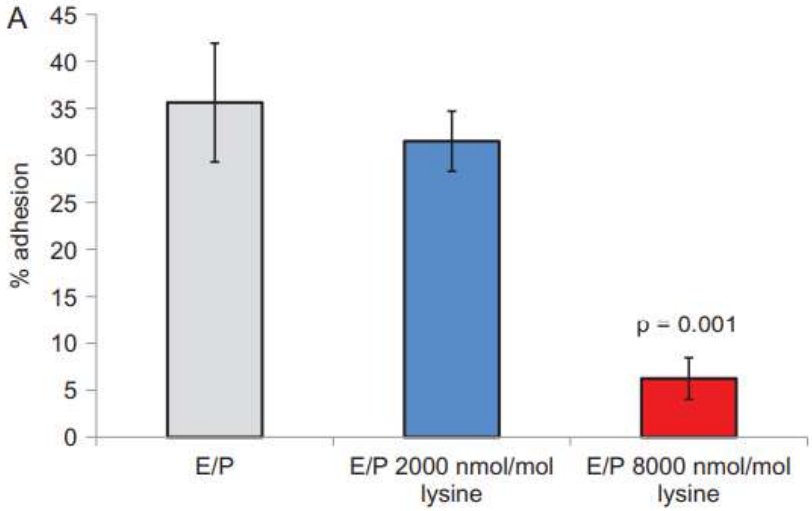
Sterilität – Frau

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

AGE Konzentration im Endometrium



Adhäsion von Trophektodermzellen einer Zelllinie an Epithelzellen einer Zellinie



BMI ↑: AGEs im Endometrium erhöht.

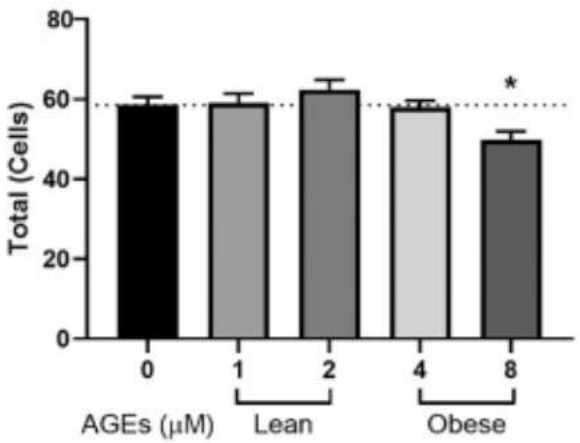
BMI ↑: Adhäsion gestört.

Antoniotti et al., Hum Reprod, 2018

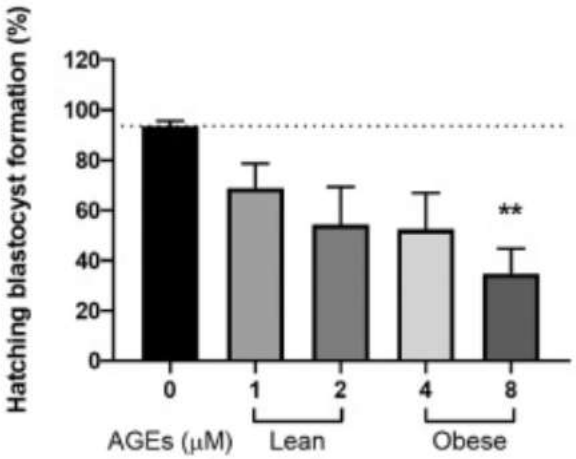
Sterilität - Maus

Mäuseembryonen wurden in Medium mit zunehmenden AGE-Konzentrationen kultiviert. Die AGE-Konzentrationen entsprachen den Konzentrationen, wie sie in einem Vorprojekt in uterinen flushings bei schlanken (AGE 2µM) und adipösen (8µM) Frauen gemessen wurden.

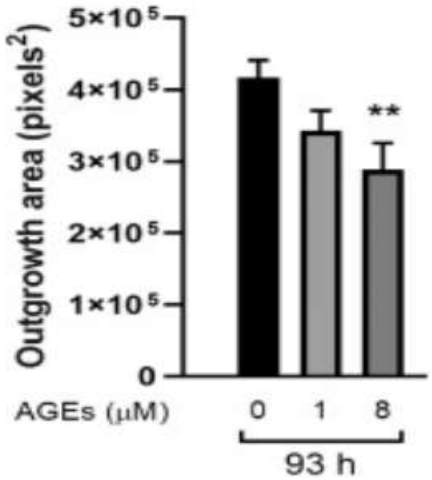
Zellzahl der Blastozysten



Anteil schlüpfender Blastozysten



Weiterentwickling der Blastozysten nach der Schlüpfung



AGEs stören die Embryonalentwicklung.

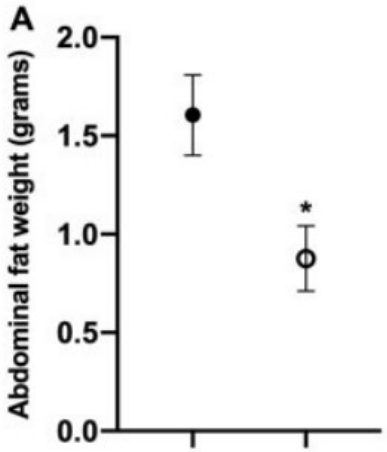
Hutchison et al., RBM online, 2020

Effekte pränatal erhöhter AGEs - Maus

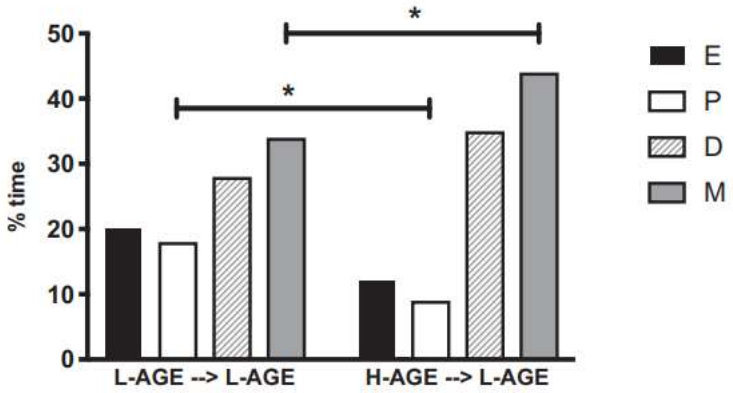
Mäuse wurden AGE-reich versus AGE-arm ernährt. Die Ernährung der Nachkommen war AGE-arm.

Pränatal AGE-reiche Ernährung führte u.a. zu:

Reduzierte Gewichtszunahme



Störung des Zyklus



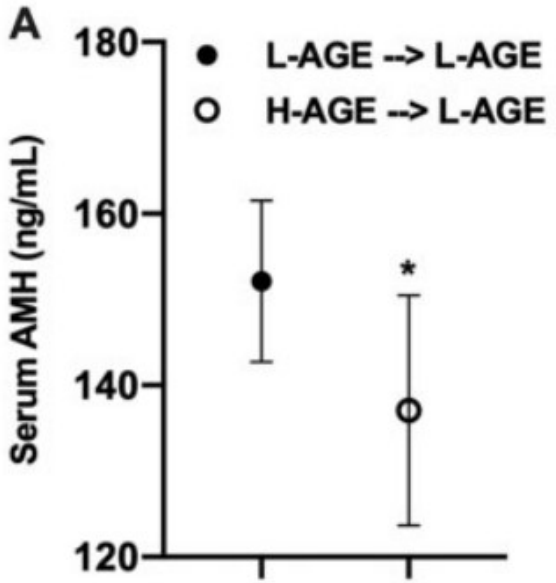
AGE-reich: weiss, AGE-arm: schwarz

M: Metooestrus = kein Zyklus

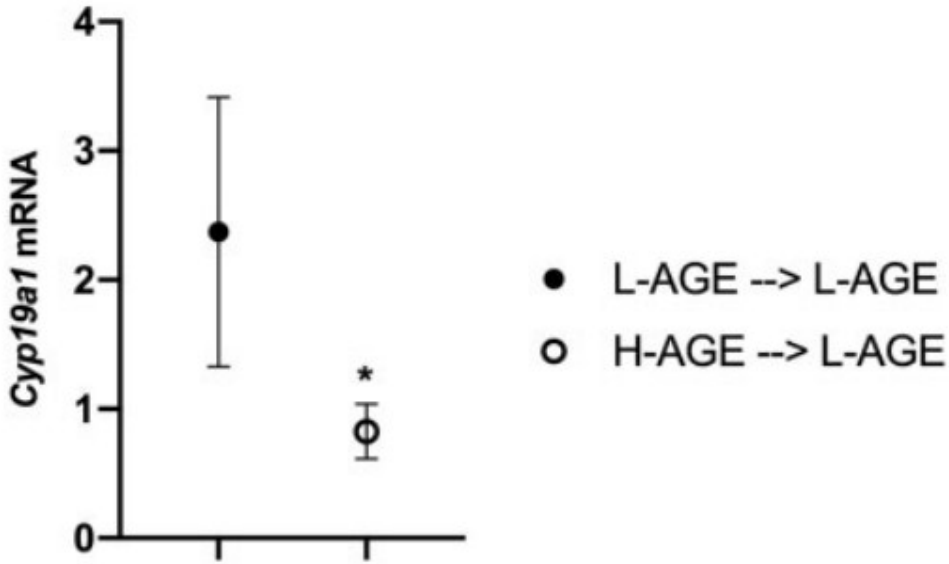
------>

Effekte pränatal erhöhter AGEs - Maus

Reduzierte AMH-Konzentrationen



Reduzierte Aromatase-mRNA



AGE-reich: weiss, AGE-arm: schwarz

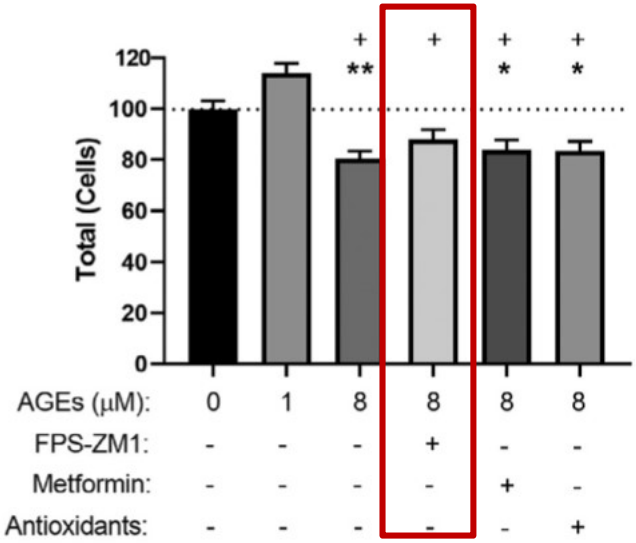
AGEs haben einen Effekt auf die Nachkommen.

Merhi et al., Mol Hum Reprod, 2020

Therapie - Maus

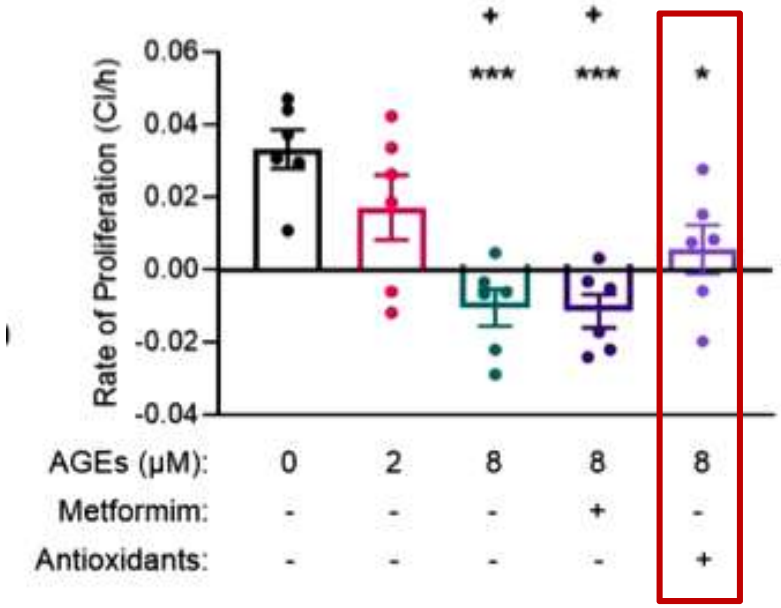
Mäuseembryonen wurden in Medium mit zunehmenden AGE-Konzentrationen kultiviert. Dem Medium wurden RAGE-Antagonisten (FPS-ZM1), Metformin oder Antioxidantien hinzugefügt.

Zellzahl der Blastozysten



RAGE-Antagonisten: Besserung der Blastozysten-Zellzahl.

Endometriale Zellproliferation – Einfluss von Antioxidantien



Antioxidantien: Besserung der endometrialen Proliferation.

Exkurs: Mann & AGEs

13 englischsprachige Studien zu der Thematik:

- **Diabetes Typ II (assoziiert mit reduzierten Spermiogrammen): erhöhte AGE- und RAGE-Konzentrationen in den Spermatogonien, Spermien, Epithel der Tubuli seminiferi und Seminalplasma.**
- **In Mäusen, gefüttert mit einer AGE-reichen Diät, nahm die Spermienkonzentration ab und die Teratozoospermie zu.**
- **Ein RCT bei Männern, die vermehrt Antioxidantien aufnahmen, führte zu einer Verringerung von AGEs im Seminalplasma.**

Temidayo et al., Reprod Toxicol, 2020

Fazit für die Praxis

- **Adipositas geht mit erhöhten AGE-Konzentrationen einher. AGEs können aber auch bei schlanken Frauen erhöht sein.**
- **AGEs haben vielfältige negative Wirkungen, auch auf die Entwicklung des PCOS, die Fertilität und auch auf die Nachkommen.**
- **Eine Ernährungsoptimierung (sowie etwas Sport) sind wahrscheinlich am wichtigsten zur AGE-Senkung.**
- **Medikamentöse Therapien sind noch nicht in Sicht.**
- **Wer erklärt den Frauen die Relevanz der AGEs und die Konsequenzen & Therapieoptionen?**

Ihr !?

Fazit für mich

Gemäss eigener Laborwerte: Abendlicher Zuckerkonsum zu hoch.

Konsequenz:

Statt abends vor dem Schlaf:

+

jetzt:

Kinderwunsch – Effekt von Lifestyle-Modifikationen auf das metabolische Syndrom bei Frauen mit einem PCOS

Hintergrund

Jedes Jahr gibt es bei den *Weltkongressen* einen Beitrag zu möglichen Optionen zur Reduzierung des Körpergewichts……..

The impact of progesterone on weight and sleep

Prof. Dr. med. Petra Stute

Unifrauenklinik Bern

Fazit für die Praxis

- **Schlafmangel** erhöht das Risiko für **Adipositas** und chronische nicht-übertragbare Erkrankungen.
- Die **Menopause** ist mit **Schlafstörungen** und **Gewichtszunahme** assoziiert.
- **Progesteron** hat einen **positiven** Einfluss auf Schlaf und Stoffwechsel.
- Die wenigen Studien zu **MHT** mit **mikronisiertem Progesteron** zeigen, dass Östrogene mit mikronisiertem Progesteron
  - entweder **keinen Einfuss** haben oder aber das **Körpergewicht** von normalgewichtigen postmenopausalen Frauen **reduzieren.**
  - den **BMI** von normal- und übergewichtigen postmenopausalen Frauen **nicht verändern.**

Coquoz A, ... Stute P. Climacteric 2018 in press

Black Cohosh

Impact of menopause on metabolism, body weight and body composition

Petra Stute, Schweiz

Fazit für die Praxis

- **Alterung und Menopause** sind mit einer **Gewichtszunahme** und **Veränderungen** der **Körperzusammensetzung** und des **Metabolismus** verbunden.
- **Strategien** zur Gewichtsstabilisierung umfassen **Lifestyle** Anpassung, **HRT**, **Pharmakotherapie**, **OP** und evtl. **Traubensilberkerze:**

The CIMBOLIC study found that in contrast to untreated menopausal women, **body weight and metabolic parameters DID NOT CHANGE in menopausal women treated with either MHT or black cohosh (Ze450).**

Friedrichsen L, ..., Stute P. revisions Arch Gynecol Obstet 2019

Studie

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

European Journal of Clinical Pharmacology (2019) 75:437–450
https://doi.org/10.1007/s00228-018-2593-3

REVIEW

CrossMark

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

Fuhai Hui[1] · Yingshi Zhang[1] · Tianshu Ren[1,2] · Xiang Li[1,2] · Mingyi Zhao[1] · Qingchun Zhao[1,2]

Fazit für die Praxis (I)

- 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 ...

Hintergrund

Definitionen des metabolischen Syndroms:

Metabolisches Syndrom

Unter Metabolischem Syndrom wird die Summe verschiedener metabolischer Pathologien verstanden, welche mit einem erhöhten Risiko für einen Diabetes und für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht. Da eine Insulinresistenz eine der Ursachen des PCO-Syndroms ist, weisen zirka 30 bis 50% der PCO-Patientinnen auch ein Metabolisches Syndrom auf.

Hinweisend für ein Metabolisches Syndrom sind:

- zentrale Adipositas
- Dyslipidämien
- Glukosestoffwechselstörung
- arterielle Hypertonie.

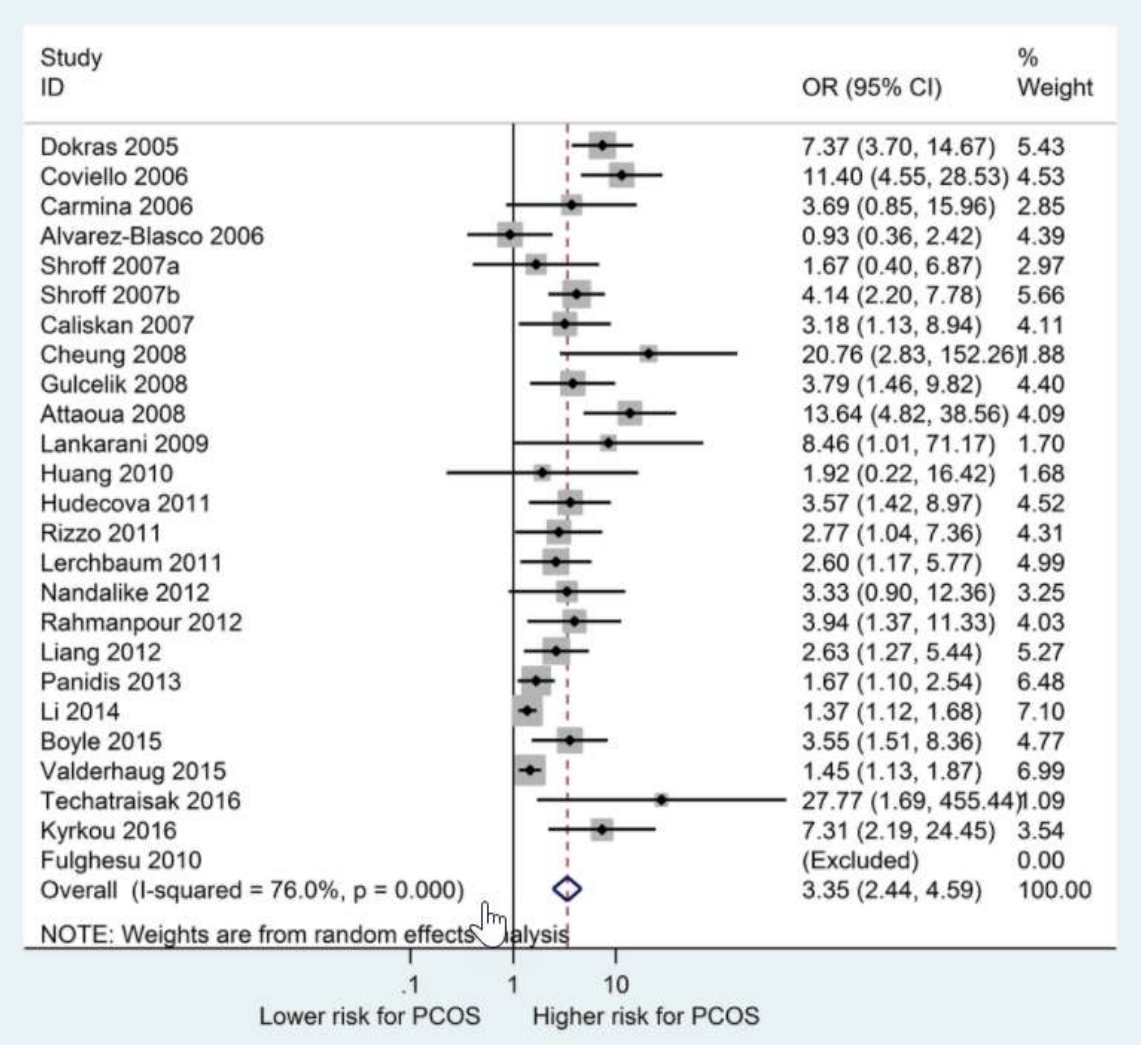
Laborwerte

Components of the MS
Waist circumference > 88 cm
HDL cholesterol < 50 mg/dl
Triglycerides ≥ 150 mg/dl
Hypertension ≥ 130 mm Hg systolic or ≥ 85 mm Hg diastolic
Fasting glucose ≥ 110 mg/dl

von Wolff, Gynäkologie, 2012

Hintergrund

Die Prävalenz eines metabolischen Syndroms ist bei Frauen mit einem PCOS gut 3x höher als bei Frauen ohne ein PCOS.



Lim et al., Obes Rev, 2019

Hintergrund

Häufigkeiten von Kriterien für ein metabolisches Syndrom bei 394 Frauen mit einem PCOS:

Components of the MS	No. of subjects with criterion	No. of subjects with criterion and at least three total criteria	Percentage of subjects with criterion who have MS (positive predictive value)
Waist circumference > 88 cm	287	119	41
HDL cholesterol < 50 mg/dl	240	115	48
Triglycerides ≥ 150 mg/dl	118	98	83
Hypertension ≥ 130 mm Hg systolic or ≥ 85 mm Hg diastolic	78	61	78
Fasting glucose ≥ 110 mg/dl	19	16	84

Im Vordergrund steht die zentrale Adipositas

Ehrmann et al., J Clin Endocrinol Metab, 2006

Die Studie zum Thema

Metabolic syndrome prevalence and severity during a randomized controlled three-component lifestyle intervention in women with PCOS

ESHRE 2021

A. Dietz de Loos, Rotterdam Niederlande

B. O-162

Studiendesign I

- **Frauen mit einem PCOS (Rotterdam-Kriterien, BMI ≥ 25)**
- **Aktueller Kinderwunsch**
- **Kein COC oder Metformin**
- **183 Frauen wurden randomisiert**
- **123 Frauen wurden mit, 60 Frauen ohne Lifestyle-Interventionen *(Care as usual)* nachverfolgt**
- **Untersuchungen nach 0,3,6,9,12 Monaten**
- **Messung der Blutwerte, Gewicht etc.**

Studiendesign II

Lifestyle-Intervention:

- **Verhaltenstherapie**
- **Sport**
- **Ernährungsumstellung**

3 Gruppen:

- **Keine Intervention, *Care as ususal* (CAU)**
- **Lifestyle-Intervention ohne SMS-Unterstützung (LS-SMS)**
- **Lifestyle-Intervention mit SMS-Unterstützung (LS+SMS)**

Studiendesign III

Lifestyle-Intervention: 20 Gruppensitzungen (je 2.5h, max. 10 Personen) über 12 Monate.

Lifestyle-Invention plus SMS: zusätzlich «patient-centered messages» ab 3. Monat.

Care as usual: Nur Beratung über Gewichtsreduktion.

Vor-Ergebnisse

Gewichtsreduktion in den 3 Gruppen gemäss einer zuvor publizierten Subanalyse der Studie

TABLE 3 Proportions of weight changes between study groups

	CAU	LS without SMS	LS with SMS	LS vs. CAU		LS with SMS vs. LS without SMS	
	% [95% CI]	% [95% CI]	% [95% CI]	OR [95% CI]	*P*	OR [95% CI]	*P*
Weight loss 5% (kg)	21.8 [8.5-45.5]	52.8 [23.2-80.5]	85.7 [51.3-97.2]	7.0 [1.7-29.8]	0.008	5.4 [0.6-47.3]	0.129
Weight loss 10% (kg)	6.8 [1.7-23.5]	12.2 [3.2-36.7]	45.9 [15.4-79.8]	4.2 [0.8-23.5]	0.100	6.1 [0.7-50.0]	0.091
Weight gain (kg)	29.0 [13.3-52.0]	8.5 [2.2-27.3]	3.1 [0.3-24.8]	6.2 [1.3-28.6]	0.021	2.9 [0.2-42.9]	0.443

OR, odds ratio.

Bzgl. des Gewichts bringen zusätzliches SMSe ein wenig.
***Care as ususal:* 29% sogar Gewichtszunahme.**

Ergebnisse

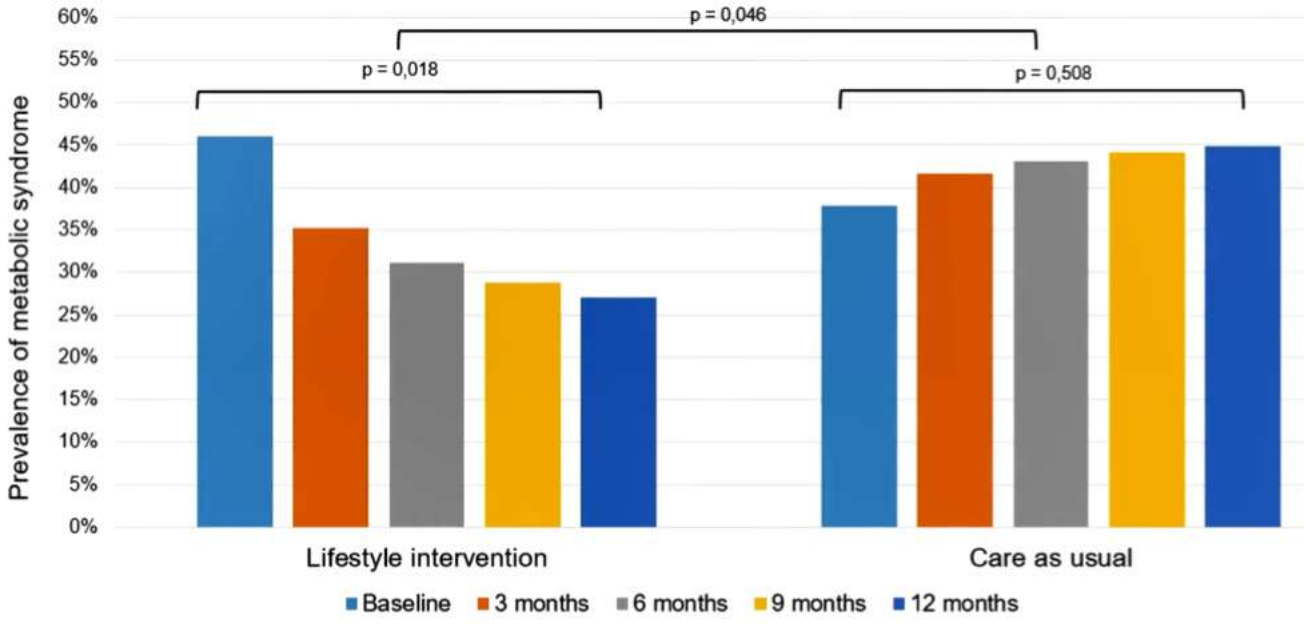
Baseline Charakteristika

	Lifestyle intervention (LSI)		Care as usual (CAU)	
	SMS +	**SMS -**		
	n = 60	**n = 63**	**n = 60**	
	n (%)	*n (%)*	*n (%)*	*p value*
Metabolic syndrome	24 (41.4)	29 (48.3)	20 (38.5)	NS
Caucasian	30 (50.0)	21 (35.0)	25 (42.4)	NS
Smoking	13 (21.7)	11 (17.7)	14 (23.7)	NS
Alcohol consumption	12 (20.0)	15 (24.2)	19 (32.2)	NS
	Median [IQR]	*Median [IQR]*	*Median [IQR]*	
cMetS z-score	0.36 [0.02-0.85]	0.37 [-0.01-0.82]	0.31 [-0.11-0.66]	NS
Waist *(cm)*	101 [93-107]	96 [89-109]	96 [89-109]	NS
SBP *(mmHg)*	120 [112-125]	121 [115-130]	120 [110-125]	NS
DBP *(mmHg)*	80 [74-81]	80 [75-84]	79 [70-84]	NS
Glucose *(mmol/L)*	5.0 [4.7-5.3]	5.2 [4.8-5.4]	5.0 [4.7-5.3]	NS
HDL *(mmol/L)*	0.93 [0.79-1.05]	0.90 [0.76-1.10]	0.85 [0.73-0.98]	NS
Triglycerides *(mmol/L)*	1.12 [0.83-1.69]	1.23 [0.91-1.70]	1.27 [0.83-1.78]	NS
Age *(year)*	28 [26-32]	30 [27-33]	28 [26-32]	NS
Weight *(kg)*	95 [85-106]	89 [80-104]	84 [79-97]	p=0.003
BMI *(kg/m²)*	33.5 [30.9-37.1]	33.6 [30.4-36.0]	30.6 [29.3-34.3]	p=0.034

Rund 40% der Frauen hatten ein metabo-lisches Syndrom

Ergebnisse

Prävalenz des metabolischen Syndroms bei einer *Lifestyle-Intervention* versus *Care as usual* im Verlauf des Behandlungsjahres

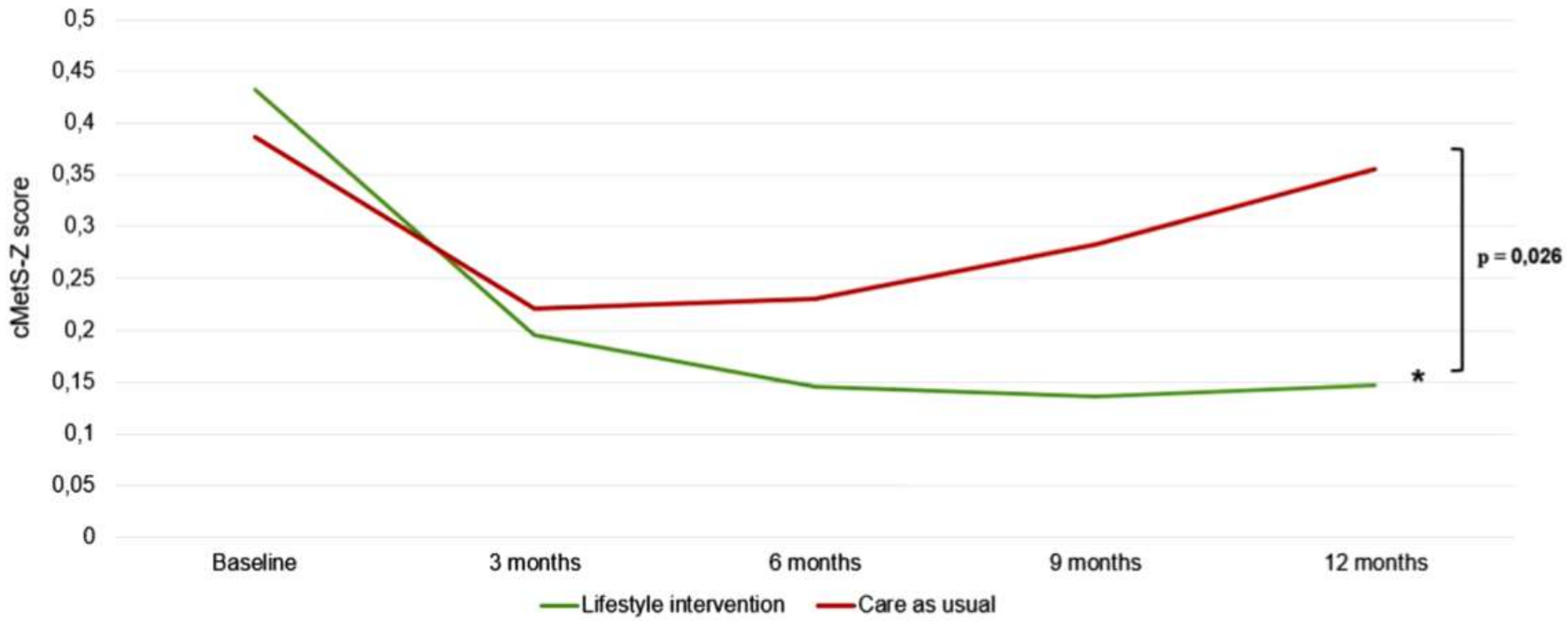


***Lifestyle-Interventionen* funktionieren, *Care as usual* nicht.**

Dietz de Loos, ESHRE, 2021, O-162

Ergebnisse

Zeitlicher Verlauf der Schwere des metabolischen Syndroms mit und ohne Intervention



***Care as usual* hat einen Effekt für 3 Monate, dann nicht mehr.**

Ergebnisse

Zusammenhang der Gewichtsabnahme und der metabolischen Parameter

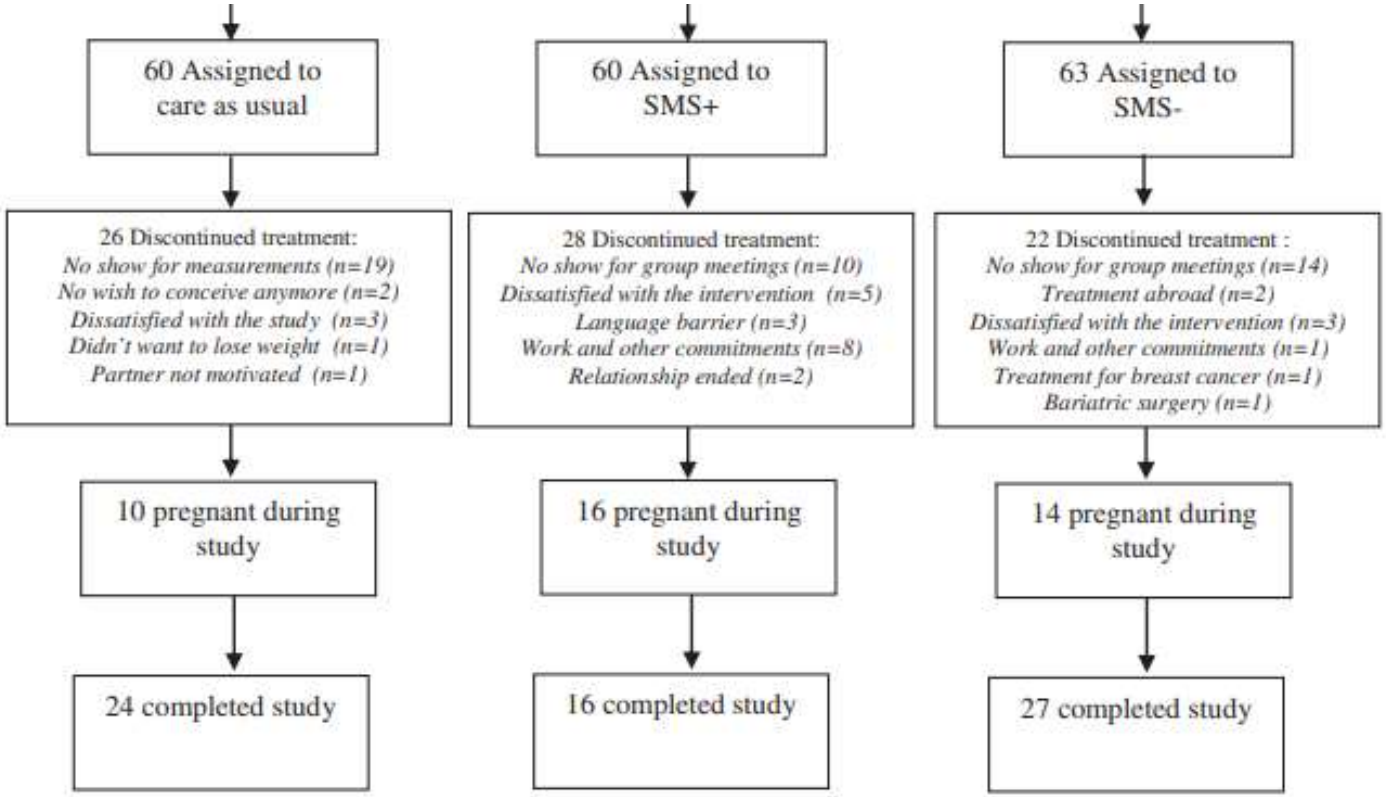
Metabolic parameters	Changes in body weight (all groups combined)				
	5% weight loss	10% weight loss	5% weight gain	Estimate (SE)	p value
cMetS z-score	-0.22	-0.43	0.22	0.043 (0.005)	**<0.001**
HOMA-IR	-0.42	-0.83	0.42	0.083 (0.017)	**<0.001**
SBP *(mmHg)*	-2	-4	2	0.373 (0.101)	**0.001**
DBP *(mmHg)*	-2	-3	2	0.333 (0.076)	**<0.001**
Waist *(cm)*	-4.1	-8.3	4.1	0.827 (0.080)	**<0.001**
Glucose *(mmol/L)*	-0.1	-0.2	0.1	0.015 (0.004)	**0.001**
Insulin *(pmol/L)*	-11	-22	11	2.187 (0.484)	**<0.001**
Cholesterol *(mmol/L)*	-0.1	-0.2	0.1	0.022 (0.006)	**0.001**
HDL *(mmol/L)*	0.02	0.05	-0.02	-0.005 (0.002)	**0.006**
LDL *(mmol/L)*	-0.08	-0.17	0.08	0.017 (0.005)	**0.005**
TG *(mmol/L)*	-0.12	-0.23	0.12	0.023 (0.005)	**<0.001**

Eine geringe Gewichtsabnahme geht mit einer Besserung der metabolischen Parameter einher (AGE↓?).

Fazit für die Praxis

- **Eine geringe Gewichtsabnahme ist in Eigeninitiative möglich.**
- **Besser ist eine angeleitete und betreute Lifestyle-Modifikation.**
- **Insgesamt ist der Effekt hinsichtlich einer Gewichtsabnahme aber gering.**
- **Dennoch: Es geht möglicherweise mehr um den Stoffwechsel als um das Gewicht.**
- **Eine Lifestyle-Modifikation verbessert signifikant das metabolische Syndrom.**
- **Sollte die Botschaft eher sein: *Ein besserer Lifestyle (Sport, Ernährung) ist das primäre Ziel, die Gewichtsabnahme ist ein sekundäres Ziel?***

Fazit für die Praxis
- Ein Wermutstropfen -



- **Für einen Effekt auf die Schwangerschaftsraten waren die Gruppengrössen zu klein.**
- **Drop-Out-Rate bei einer Intervention: ca. 50%**

Jiskoot et al., Obesity 2020

Weitere Fakten für die Praxis

Effekte von Gewichtsreduktion und Lifestyle-Interventionen auf die Fertilität gemäss Meta-Analysen:

Gewichtsabnahme im Schnitt: -5.24kg (95% CI: -7.14, -3.35)

Positive Effekte:

- **Ovulationen↑: 40.5% vs. 8.3%. RR 4.24 (95% CI: 1.45-12.39)**
- **Spontankonzeption↑: RR 2.25 (95% CI: 1.42-3.59)**

Keine Effekte:

- **Schwangerschaftsrate nach IVF, pro Zyklus: 16.0% vs. 16.6%. RR 1.05 (95% CI: 0.69-1.59)**
- **Abortrate RR 1.22 (95% CI: 0.75-1.99)**

Hunter et al., Obesity Reviews, 2021

Weitere Fakten für die Praxis

Insulin-Sensitizer bei Frauen mit einem PCOS:

- Metformin (ca. 1-2g/Tag)
- Myo-Innositol (ca. 2x2g/Tag)
  (einzunehmen über mehrere Monate bis zur Schwangerschaft)

Effekte auf den Spontanzyklus:

Erhöhung der Ovulationsrate, aber unklar, welche Medikation effektiver ist (Aziz Kutenaei et al., Eur Re Ned Pharmacol Sci, 2021).

Effekte auf die IVF:

- Metformin: Keine Verbesserung der Geburtenrate, aber Reduktion des Risikos für eine Überstimulation (Costello et al., Cochrane, 2020).
- Myo-Innositol: Kein Effekt auf Eizellzahl und Qualität (Mendoza et al., RBM online, 2017).

Fazit für die Praxis

Sterilität bei Adipositas:

1. Life style-Modifikationen,
2. Gewichtsabnahme,
3. Metformin bei PCOS und Insulinresistenz (auch bei der IVF),
4. Myo-Innositol, falls Metformin nicht vertragen wird.