Ein Sofagespräch

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Gyn Endo Repro

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Proff. Petra Stute und Michael von Wolff

UNIVERSITÄT BERN

Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik

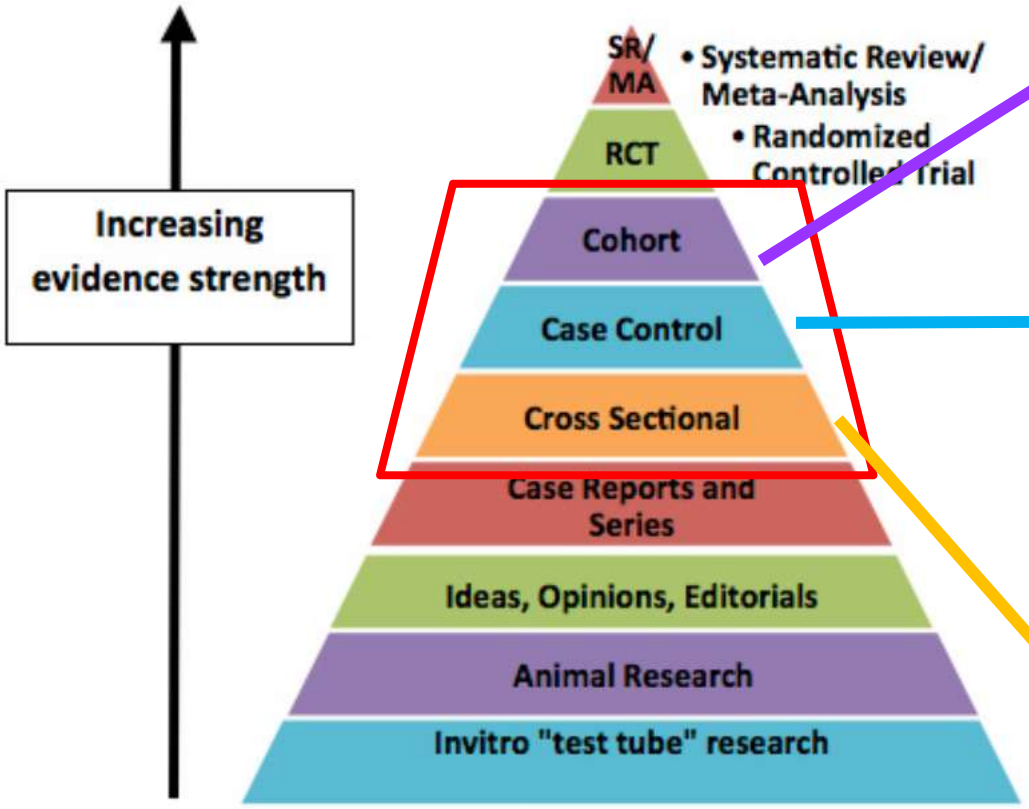
Eine Oberärztin fragte Prof. v. Wolff letztens:

Wann ist etwas bewiesen?

Eigentlich ist es einfach:

Wenn die Evidenz stark genug ist!

Evidenzpyramide



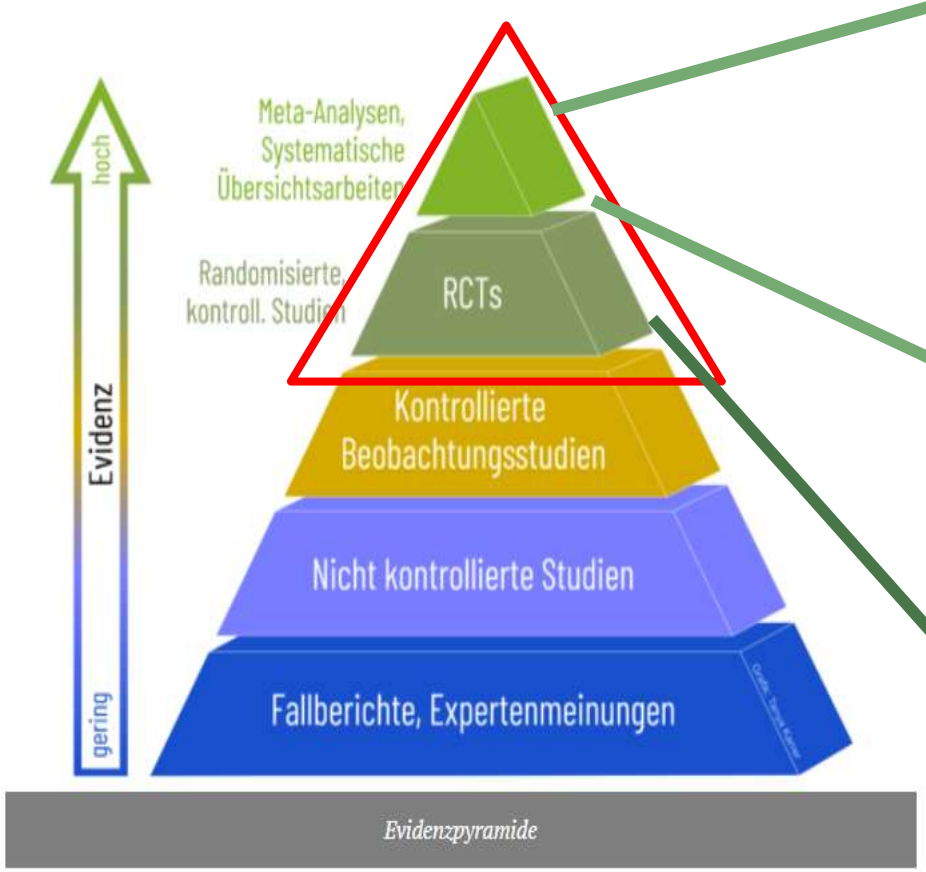
https://farm7.static.flickr.com/6056/6329536471_bf9e26e610.jpg

Cohort study:
Untersuchung einer Gruppe im zeitlichen Verlauf.

Case control study:
Untersuchung einer Gruppe zu einem definierten Zeitpunkt, aber Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

Cross sectional study:
Querschnittsuntersuchung einer grossen Gruppe zu einem definierten Zeitpunkt.

Evidenzpyramide



Pixabay, pixnio, Tanya Karrer

Metaanalysen:
Review der internationalen Literatur und statistische Auswertung nach streng definierten Kriterien.

Systematische Reviews:
Review der internationalen Literatur nach streng definierten Kriterien.

RCTs:
Randomisiert, kontrollierte Studien (ggf. einfach oder doppelt verblindet).

Interpretation von RCTs (RCTs früher und heute)

von Wolff et al., Fertil Steril, **2009:**

Intravaginale Gabe von Seminalplasma (SP) bei der Follikelpunktion erhöht die Schwangerschaftsrate.

Materials & Methods:
Keine Vorherige Definition des erwarteten Unterschieds und der Anzahl einzuschliessender Probandinnen (keine Power-Analyse).

Ergebnis:
Schwangerschaftsrate ohne SP: 25%, mit SP: 37%.
Aber: Die Studie könnte durch eine zeitlich gezielte Beendigung manipuliert worden sein. Deswegen ist das Ergebnis weniger valide.

Kohl Schwartz … v. Wolff, Hum Reprod, **2020:**

Eine Spülung der Follikel bei der Follikelpunktion erhöht die Gewinnungsrate reifer Oozyten.

Materials & Methods:
We assumed a proportion of mature oocytes of 80% in the flushing group, compared to 60% …….deduced from our previous study (von Wolff *et al.*, 2013). …. 164 patients were required to detect a risk difference with a power of 80% at a two-sided, adjusted alpha-level of 0.049.

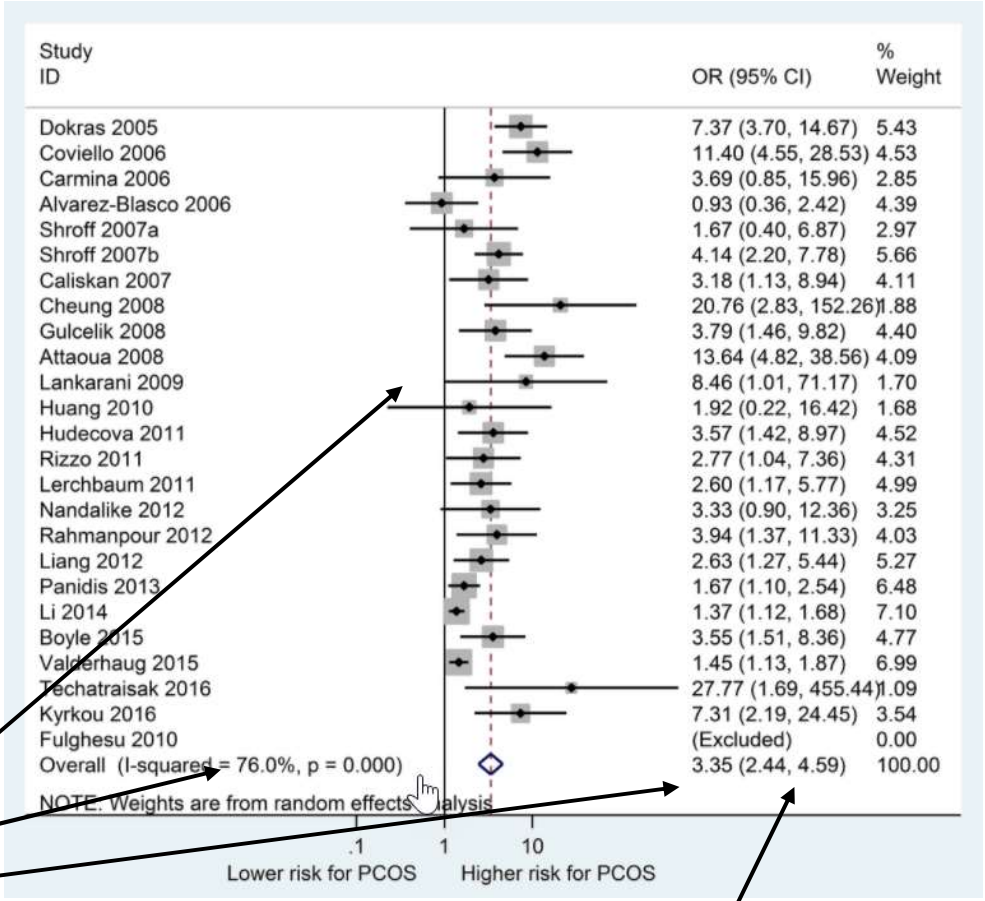
Ergebnis:
Eizellgewinnungsrate 77% vs. 59% nach Einschluss von 164 Patientinnen. Die vorgängige Poweranalyse wurde befolgt, das Ergebnis signifikant. Somit ist diese Studie hinsichtlich des primären Zielkriteriums (Eizellgewinnungsrate) sehr valide.

Interpretation von Metaanalysen I

Studie:
Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei einem PCOS.

Interpretation:
Das metabolische Syndrom ist mit einem PCOS assoziiert.

Grün: gut
Rot: schlecht



- **Viele Studien / hohe Fallzahl**
- **Hohe Heterogenität: (I^2 = 76%)**
- **Hohe OR: 3.35**
- **Konfidenzintervall mittelgross, aber klar über >1: (95% CI: 2.44-4.59)**

Lim et al., Obes Rev, 2019

Interpretation von Metaanalysen II

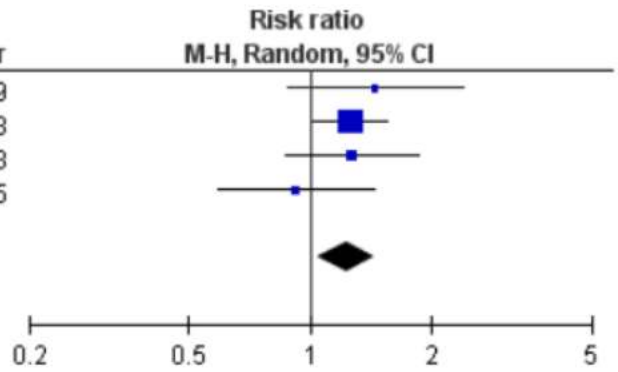
Studie: **Schwangerschaftsrate mit und ohne intravaginale Applikation von Seminalplasma bei der Follikelpunktion (IVF).**

Interpretation:

Seminalplasma erhöht die Schwangerschaftsrate.

Study or Subgroup	Seminal plasma Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Von Wolff 2009	25	67	18	70	10.4%	1.45 [0.88, 2.40]	2009
Chicea 2013	91	164	80	182	58.1%	1.26 [1.02, 1.56]	2013
Friedler 2013	38	103	34	117	18.5%	1.27 [0.87, 1.86]	2013
Mayer 2015	19	40	19	37	13.0%	0.93 [0.59, 1.45]	2015
Total (95% CI)		**374**		**406**	**100.0%**	**1.23 [1.05, 1.45]**	
Total events	173		151				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.03, df = 3 (P = 0.57); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.50 (P = 0.01)



- **Wenige Studien / niedrige Fallzahl**
- **Niedrige Heterogenität: (I^2 = 0%)**
- **Niedriges RR: 1.23**
- **Konfidenzintervall mittelgross, aber nur knapp über 1 (95% CI: 1.05-1.45)**

Tops und Flops

Achtet bei Studien auf:

- **Gutes Studiendesign,**
- **Hohe Fallzahl,**
- **Publiziert in einem hochrangigen Journal,**
- **Gibt es eine überzeugende Hypothese für den Effekt einer Therapie?**

Dann vermeidet Ihr Flops und findet die Tops.

Die Frage war:
Wann ist etwas bewiesen?

Die einfache Antwort ist:
Wenn die Evidenz stark genug ist!

Und wie findet Ihr dies heraus:
Entweder versteht Ihr etwas von Statistik und studiert die Literatur, oder…

…. Ihr fragt einen «echten» Experten, oder…..

…. Ihr besucht die Weltkongresse ☺ !

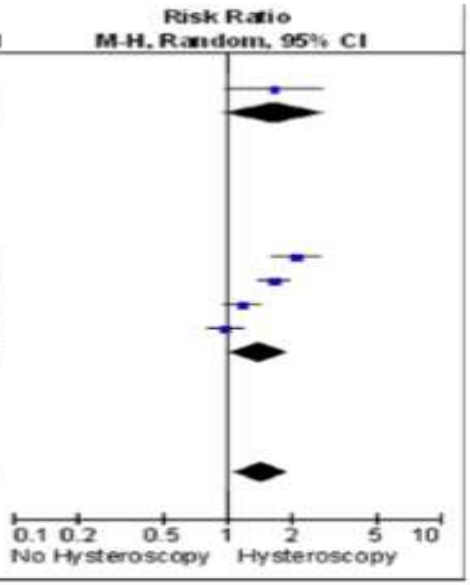
Tops und Flops

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Pundir et al., RBM online 2014: Metaanalyse von retrospektiven Studien: HSK vs. keine HSK vor IVF

Study or Subgroup	Hysteroscopy Events	Hysteroscopy Total	No Hysteroscopy Events	No Hysteroscopy Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 RCTs						
El-Nashar et al., 2011	25	62	15	62	13.3%	1.67 [0.98, 2.84]
Subtotal (95% CI)		62		62	13.3%	**1.67 [0.98, 2.84]**
Total events	25		15			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.87 (P = 0.06)						
1.1.2 Non - RCTs						
Doldi et al., 2005	114	300	54	300	20.1%	2.11 [1.59, 2.80]
Karayalcin et al., 2012	184	407	155	571	22.9%	1.67 [1.40, 1.98]
Trninic et al., 2011	84	193	106	287	21.7%	1.18 [0.95, 1.47]
Yu et al., 2012	92	215	124	284	22.1%	0.98 [0.80, 1.20]
Subtotal (95% CI)		**1115**		**1442**	**86.7%**	**1.41 [1.03, 1.94]**
Total events	474		439			
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 26.51, df = 3 (P < 0.00001); I² = 89%						
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)						
Total (95% CI)		**1177**		**1504**	**100.0%**	**1.44 [1.08, 1.92]**
Total events	499		454			
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 26.96, df = 4 (P < 0.0001); I² = 85%						
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.01)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.28, df = 1 (P = 0.60), I² = 0%						

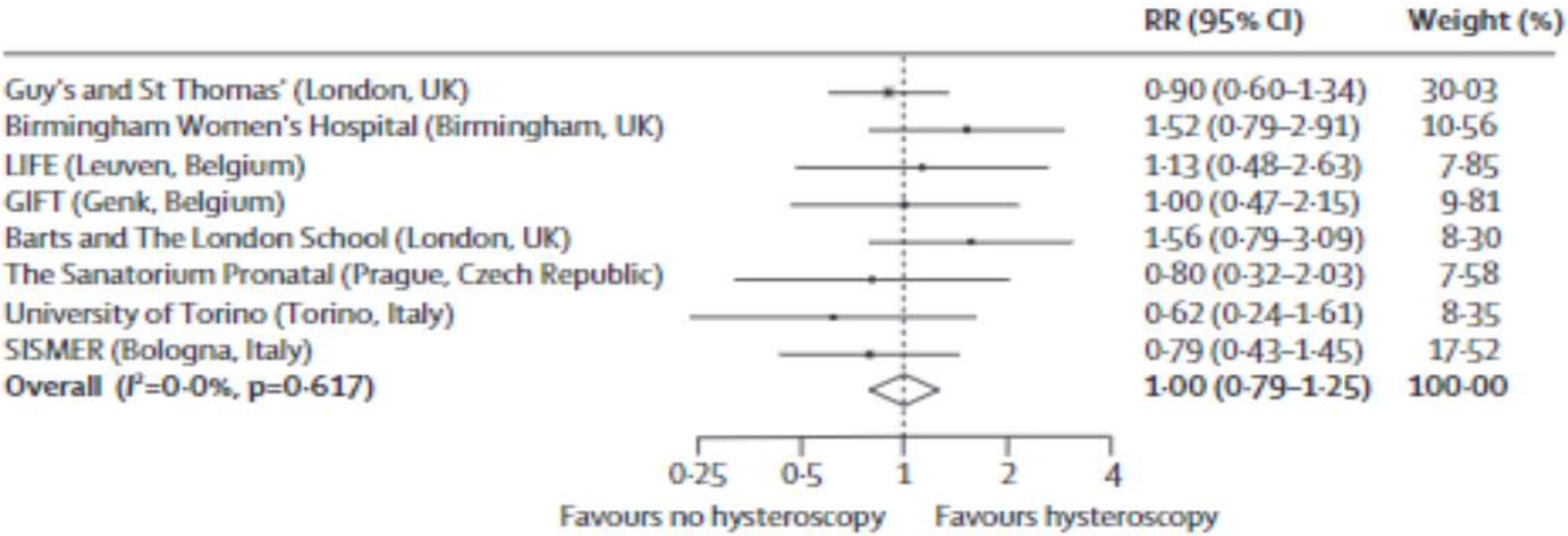


Clinical pregnancy rate per cycle for routine hysteroscopy versus no hysteroscopy prior to IVF/ICSI.

Eine Hysteroskopie vor einer IVF erhöht die Schwangerschafts- und Geburtenrate um ca. das 1.5-fache.

Tops und Flops

El-Thouky et al., Lancet 2016:
RCT, multizentrisch, 702 Frauen mit 2-4 erfolglosen IVF-Zyklen: HSK vs. keine HSK.



Eine Hysteroskopie vor einer IVF erhöht <u>nicht</u> die Schwangerschafts- und Geburtenraten.

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung
Trotz aller Vorträge / Publikationen etc. ist die Verunsicherung bei Ärzten/-innen und Patientinnen immer noch gross.

Thema

Weltkongresse 2012
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Sind Bioidentische Hormone besser?

Thema

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Bioidentical Hormone Therapy:
What? Why? How?

Jan L Shifren, M.D.
Associate Professor of Gynecology, Obstetrics and Reproductive Medicine
Harvard Medical School

15

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung

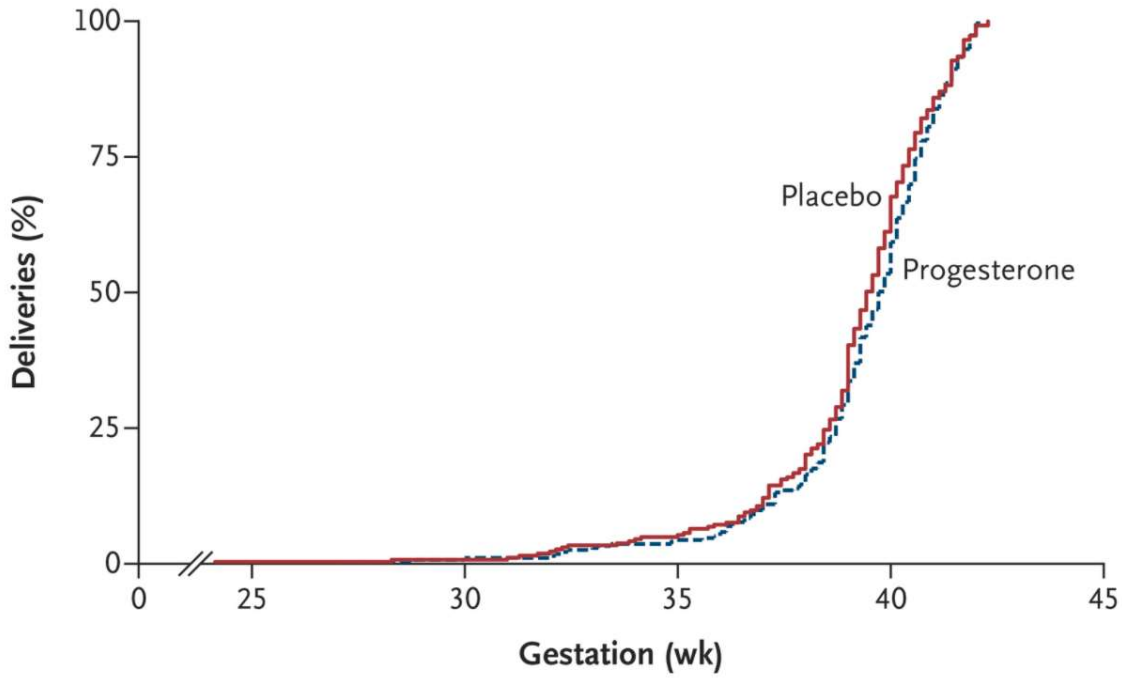
Intrarosa® (vag. DHEA 6.5 mg) seit 2020 auf Markt

Testosteroncreme 1 mg/Hub zur Behandlung des menopausalen Libidomangels durch S3 Leitlinie 2020 „offizielle“ Therapieoption (Magistralrezeptur).

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Coomarsamy et al., NEJM 2015:
RCT, doppel-blind, multi-zentrisch, 836 Frauen mit unerklärten habituellen Aborten: 400mg mikronisiertes Progesteron vs. kein Progesteron:



Vaginales Progesteron erhöht <u>nicht</u> die Geburtenrate

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung
Duavive®
(CEE 0.45 mg/d + BZA 20 mg/d) ist nicht nach EU/CH gekommen und seit 2021 ist Conbriza® (BZA 20 mg) nicht mehr in der Schweiz auf dem Markt.

Thema

Weltkongresse 2014
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Beyond Hormone Therapy: Innovative Options for Treatment of Hot Flushes

JoAnn V. Pinkerton, M.D.
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director, Midlife Health Center
University of Virginia

34

<u>Folge</u>
„Selbstzusammenbasteln“ der HRT zu Lasten der Krankenkassen ist nicht mehr möglich.

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung
Gemäss ESHRE Guideline 2016 zur Prämaturen Ovarialinsuffizienz ist eine HRT bis mindestens zum 50-51. Lebensjahr indiziert (Ausnahme: absolute KI).

Thema

Weltkongresse 2016
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Session: Estrogen therapy after OVX

Estrogen therapy after bilateral oophorectomy in premenopausal women.

Prof. Walter Rocca, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

28

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung

In der Zwischenzeit wurden viele Studien zum Laser für diverse Indikationen diskutiert und publiziert

> Expertenbrief SGGG 2021

Thema

Weltkongresse 2017
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

The CO2 MicroAblative Laser for

treatment of genitourinary syndrome of menopause

Lauren Streicher

Medical Director: Northwestern Medicine Center

for Sexual Medicine and Menopause

29

gynécologie suisse
Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

Expertenbrief No. 69

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Anwendungen, Anforderungen und Evidenz der vulvovaginalen / urogynäkologischen Lasertherapie in der Gynäkologie – eine neue konservative Therapie

Autoren: V. Viereck, C. Betschart, A. Kuhn, V. Geissbühler, P. Stute, B. Frey Tirri
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Beckenbodenpathologie AUG
Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie AKOL
Schweizerische Menopausengesellschaft SMG

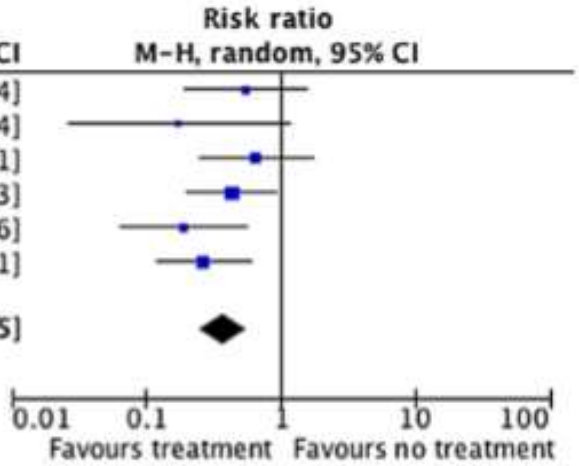
Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Venetis et al., RBM online 2014: Metaanalyse von überwiegend kleinen und retrospektiven Studien: Septumresektion vs. keine Septumresektion

Study or subgroup	Treatment Events	Treatment Total	No treatment Events	No treatment Total	Weight (%)	Risk ratio M-H, random, 95% CI
Heinonen *et al.*, 1997	4	28	11	42	14.7	0.55 [0.19, 1.54]
Lin *et al.*, 2009	1	9	9	14	4.5	0.17 [0.03, 1.14]
Pang *et al.*, 2011 (NRO)	5	24	8	25	17.0	0.65 [0.25, 1.71]
Pang *et al.*, 2011 (RSA)	8	37	9	18	27.0	0.43 [0.20, 0.93]
Tonguc *et al.*, 2011	5	44	3	5	13.3	0.19 [0.06, 0.56]
Valli *et al.*, 2004	5	25	15	20	23.5	0.27 [0.12, 0.61]
Total (95% CI)		**167**		**124**	**100.0**	**0.37 [0.25, 0.55]**
Total events	28		55			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; Chi-squared = 4.69, df = 5 ($P = 0.45$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.91 ($P < 0.00001$)

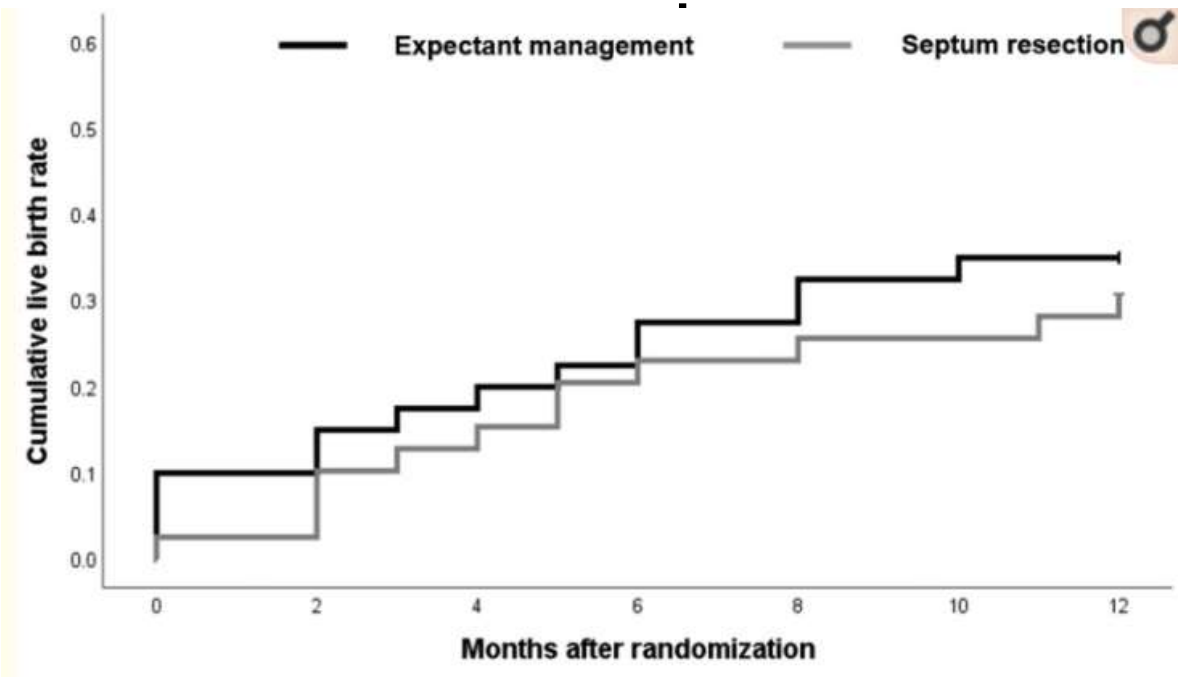


Eine Septumresektion reduziert die Abortrate um rund 60%.

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Rikken et al., Hum Reprod 2021:
RCT, multi-zentrisch, 80 Frauen mit einem Septum und einer Sterilität, Aborten und Frühgeburt: Septumresektion vs. keine Septumresektion



Eine Septumresektion verbessert <u>nicht</u> die Lebendgeburtenrate

Tops und Flops

20. August 2015

33

Begründung

Addyi® ist nicht nach EU gekommen und hat sich auch in den USA nicht durchgesetzt.

Flibanserin = 5-HT_{1A} Agonist und 5-HT_{2A} Antagonist

8/2015 FDA-Zulassung unter dem Namen Addyi® für:

„acquired, generalized hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in premenopausal women“

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung

Seit der SWAN Studie wissen wir, dass menopausale Frauen über ∅ 7.4 Jahre häufige vasomotorische Beschwerden (VMS) (≥ 6 Tage / 2 Wochen) haben.

Ergebnisse (I)

Weltkongresse 2015
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

- Mediane **VMS–Gesamtdauer**: **7.4 Jahre**
- Mediane **VMS-Dauer postmenopausal**: **4.5 Jahre**
- Frauen mit VMS–Beginn in der Prä- u. frühen Perimenopause
  - VMS–Gesamtdauer > 11.8 Jahre
  - postmenopausale VMS-Dauer: 9.4 Jahre
- Frauen mit VMS-Beginn in der Postmenopause
  - VMS-Gesamtdauer: 3.4 Jahren

Avis NE et al., JAMA Intern Med 2015 6

Folge

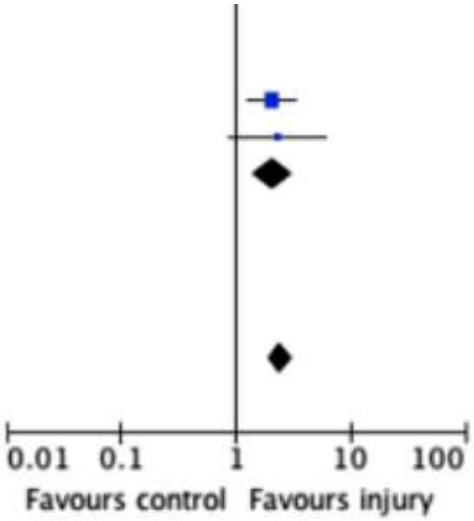
Veränderung der Beratung bzgl. Dauer einer HRT.

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Potdar et al., RBM online 2012: Metaanalyse von kleinen Studien: Endometriales scratching vs. kein scratching

3.1.2 Endometrial biopsy (scratch)						
Barash et al., 2003	22	45	21	89	28.9%	2.07 [1.28, 3.34]
Narvekar et al., 2010	11	49	5	51	6.9%	2.29 [0.86, 6.11]
Subtotal (95% CI)		**94**		**140**	**35.7%**	**2.11 [1.37, 3.25]**
Total events	33		26			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.86); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 3.41 (P = 0.0007)						
Total (95% CI)		**254**		**405**	**100.0%**	**2.46 [1.90, 3.18]**
Total events	104		70			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.77$, df = 2 (P = 0.68); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 6.85 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 0.74$, df = 1 (P = 0.39), $I^2 = 0\%$						



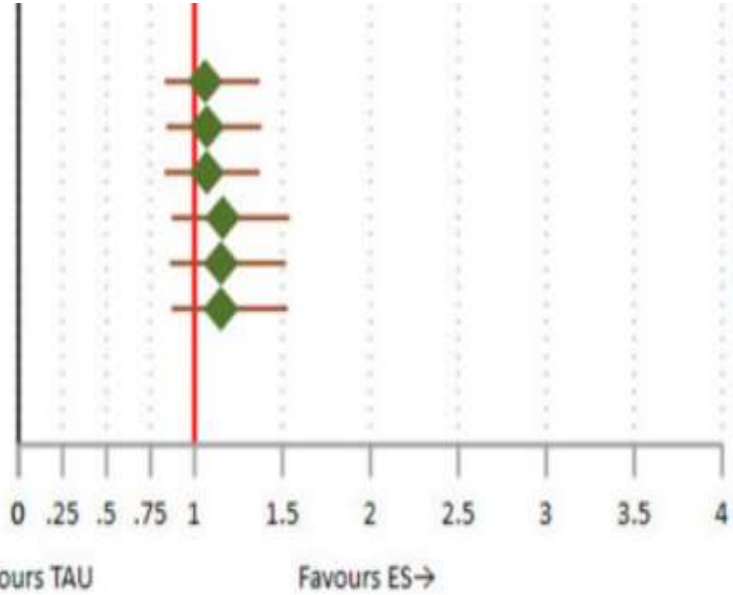
Ein Scratching erhöht die Geburtenrate um ca. 2.5 fache.

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Metwally et al., Hum Reprod 2021:
RCT, multi-zentrisch, 1048 Frauen, 1. IVF/ICSI-Zyklus:
Endometrial scratching vs. kein scratching

Overall live birth rate				
ITT, worst-case	195/525 (37.1%)	202/523 (38.6%)	1.06 (0.83 , 1.37)	n/a
ITT, best-case	197/525 (37.5%)	205/523 (39.2%)	1.07 (0.84 , 1.38)	n/a
ITT, complete case	195/523 (37.3%)	202/520 (38.8%)	1.07 (0.83 , 1.37)	n/a
PP, worst-case	169/417 (40.5%)	164/372 (44.1%)	1.16 (0.87 , 1.54)	n/a
PP, best-case	170/417 (40.8%)	164/372 (44.1%)	1.15 (0.86 , 1.52)	n/a
PP, complete case	169/416 (40.6%)	164/372 (44.1%)	1.15 (0.87 , 1.53)	n/a



ES: Endometrial scratching, TAU: Treatment as usual

Ein scratching erhöht <u>nicht</u> die Geburtenrate

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung

MET 3000 mg/Tag während 6 Monate bei Erwachsenen ist weniger effektiv im Vergleich zu Lifestyle-Interventionen!
> also doch kein „Schlankmacher“.

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]

12

Dafür wird Saxenda® zur Gewichtsreduktion von der Grundversicherung seit 2020 übernommen. (cave: strenge Auflagen!)

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung

Sorge, dass *frau* für eine bessere Lebensqualität durch HRT einen hohen Preis (Tod) zahlen muss, ist unbegründet.

Bestätigt durch systematisches Review 2020.

Studie

Weltkongresse 2017
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Einfluss einer HRT auf die Sterbewahrscheinlichkeit

JoAnn E. Manson et al.,
Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials.
JAMA. 2017;318(10):927-938 LoE Ib

25

Climacteric

Taylor & Francis

ISSN: 1369-7137 (Print) 1473-0804 (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/icmt20

The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality – a comprehensive review

P. Stute, A. Stadler & A. Heufelder

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Begründung
HRT Beratung mit absoluten Zahlen möglich.

Thema

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

HRT und Mammakarzinomrisiko

Beratung in der Praxis

S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2020

32

Ergebnisse

Weltkongresse 2020
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Absolutes Brustkrebsrisiko unter HRT

HRT Typ	Studientyp	Current use
Östrogen mono	Randomisiert-kontrollierte Studien	4 weniger (- 11 bis + 8)
	Beobachtungsstudien	6 mehr (+ 1 bis + 12)
Östrogen + Gestagen	Randomisiert-kontrollierte Studien	5 mehr (- 4 bis + 36)
	Beobachtungsstudien	17 mehr (+ 14 bis + 20)

Unterschiede der Brustkrebsinzidenz pro **1000**

postmenopausale **Frauen** in **7.5 Jahren** (95% KI)

S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen 2020

32

Tops und Flops

Weltkongresse 2021
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

Simon et al., RBM online, 2020:
RCT, multi-zentrisch, 289 Embryo-Transfers:
Auftauzyklus mit vs. ohne ERA-Test:

	PET (*n* = 141)	FET (*n* = 148)	Fresh embryo transfer ET (*n* = 145)	PET versus FET		PET versus fresh embryo transfer	
				Relative risk (95% CI)	*P*-value	Relative risk (95% CI)	*P*-value
Transfers, *n*	132	137	138				
Pregnancy rate, *n* (%)	83 (58.9)	73 (49.3)	84 (57.9)	1.19 (0.96 to 1.48)	0.12	1.02 (0.84 to 1.24)	0.9
Implantation rate, *n* (%)	88/201 (43.8)	80/220 (36.4)	97/225 (43.1)	1.20 (0.95 to 1.52)	0.14	1.02 (0.82 to 1.26)	0.92
Live birth rate *n* (%)	57 (40.4)	51 (34.5)	64 (44.1)	1.17 (0.87 to 1.58)	0.33	0.92 (0.70 to 1.20)	0.55

Ein ERA-Test verbessert <u>nicht</u> die Geburtenrate